كلية الصيدلة

السنة الثالثة

الفصل الثاني

محاضرات مقرر

كيمياء العقاقير

Phytochimie

القسم النظري

أ. د. عزيزة ابراهيم يوسف

منشورات جامعة المنارة

الطبعة الأولى

2022 - 2021

المحتويات

- مقدمة
- الفصل الأول: مدخل إلى كيمياء العقاقير
- الفصل الثاني: التربينوئيدات
- الفصل الثالث: القلويدات
- الفصل الرابع: الغليكوزيدات
- الفصل الخامس: الغليكوزيدات المقوية للقلب
- الفصل السادس: الغليكوزيدات السابونينية
- الفصل السابع: الغليكوزيدات السيانوجينية
- الفصل الثامن: الغليكوزينولات
- الفصل التاسع: مضادات الأورام النباتية
- المصطلحات العلمية
- قائمة المراجع

الفصل الأول

مدخل إلى العقاقيروكيمياءالعقاقير

Introduction à La phytochimie

مدخل إلى كيمياء العقاقير

1. مقدمة
2. مفهوم المنتجات الطبيعية
3. كيمياء العقاقير والمستقلبات
4. الدور المواد الطبيعية
5. التركيب الضوئي // التصنيع الحيوي

1. مقدمة:

العقاقير وكيمياء العقاقير Pharmacognosie et Phytochimie:

اعتقد كثيرون أنّ الأدوية المصنعة ستحل محل النباتات الطبية المستعملة بالطب الشعبي، وكان يُتوقّع تراجع المرض أمام هذه الثورة الكاسحة من علم العقاقير، لكن الذي حدث هوالعكس تماما، فقد عرف الإنسان الحديث أمراضا لم تكن معروفة أو منتشرة من قبل، بل دخل عصر الأمراض المزمنة، ويعود ذلك للاستعمال اللامحدود للمواد الكيميائية بجميع مجالات الحياة، وهنا تأتي أهميّة العودة للمواد المصنّعة طبيعياً خاصةً المتواجدة النباتات واستخلاصها، عزلها ودخولها بالصناعة الدوائية للعلاج الطبي.

يُعدّ علم حديث العهد نسبيا، كان يُنظر إليه كموضوع في منهاج الدراسة الصيدلانية يركز على المنتجات الطبيعية المستخدمة في المعالجة، لكن تمّ الإهتمام بذلك أكثر بعد الجاذبية المستمرة للمعالجات البديلة والمتمّمة، والعدد الهائل من المنتجات النباتية المتوفرة والمتداولة.

كان لا بد من الاستجابة بوضع أنظمة لمراقبة جودة هذه المنتجات ووضع معايير واختبارات لتحديد هوية ونقاوة ومقايسات المكونات الفعالة، لذا يعتني العقاقير وكيمياء العقاقير بشكل أساسي بالمواد النباتية، بالرغم من وجود عدد قليل من المنتجات الحيوانية مثل: شمع النحل cire d'abeille، الهلام Gélatine، دهن الصوف Graisse de laine، والفيتامينات إلخ...

تنال حالياً الكائنات البحرية والعديد من أفراد المملكة الحيوانية اهتماماً متزايدا، يوجد إضافة لذلك مواد ليس لها تأثير دوائي، لكن يهتم بها اختصاصيي النباتات الطبية، وهي: الألياف fibres الطبيعية، العوامل المنكهة arôme، المبعثرة suspendre، الملونات colorants، المفتتات délitants، المثبتات stabilisants، وأوساط الترشيح média filtrant والدعم soutien.

يوجد مجالات أخرى ذات صلة طبيعية بعلم العقاقير: النباتات السامة، المهلوسة hallucinogène، المحسّسات allergènes، مبيدات الأعشاب herbicides، والحشرات insecticides.

2. مفهوم المواد الطبيعية Notion de produits naturels:

- ✓ الأنواع الكيميائية الطبيعية naturels: توجد في الطبيعة (غليكوزيدات، قلويدات.)،لا تخضع لتعديل كيميائي (بنية) بعد الحصول عليها (فيزيائية – كيميائية)
- ✓ الأنواع الكيميائية الاصطناعية artificielles: لا توجد بالطبيعة، يتمّ تحضيرها من قبل البشر باستخدام: التحولات الكيميائية transformations chimiques (العطور،الأسبارتام aspartame)
- ✓ يمكن اعتبار النبات (أو نوع آخر من الكائنات الحية) بمثابة:مصنع لتصنيع الجزيئات الطبيعية

3. كيمياء العقاقير والمستقلبات la phytochimie et la metabolites:

- ✓ **تعريف: كيمياء العقاقير** Phytochimie = كيمياء المواد الطبيعية Chimie des substances naturelles: دراسة المستقلبات، البنية، دورالمواد التي تُنتجها النباتات، العقاقير Pharmacognosie = معرفة المواد الأوليّة ذات الخصائص الدوائية.

تتميّز الكائنات الحية بقيامها بمجموعة من التفاعلات الحيوية لبناء مركباتها لضرورية لعملية التغذية الكيميائية biochimique وغيرها لتستمرالحياة الطبيعية، يتمثل ذلك بعملية حيوية هامة تُدعى بالاستقلاب (الأيض) métabolsime: يُعرّف بأنه مصطلح يُستخدم للدلالة عل بمجموع التحوّلات الكيمياحيوية التي تطرأ على المواد المختلفة في الخلايا الحية، ويتكوّن من نوعين:

- **الاستقلاب البنائي anabolisme:**

هو مجموعة التفاعلات الحيوية المؤدية لتصنيع جزيئات عضوية معقدة انطلاقاً من جزيئات صغيرة (CO2, NH3,NO3)، تتمّ عمليتين أساسيتين: البناء الضوئي photosynthése والبناء الكيميائي Chimisynthése، وغيرها من عمليات بناء المواد المختلفة (بروتينات، لبيدات،...)، وللجدارالخلوي، والمواد الادخارية، حيث تُستخدم الطاقة ATP.

- **الاستقلاب الهدمي catabolisme:**

هو مجموعة تفاعلات حيوية مؤدية لتفكيك مركبات عضوية ناتجة عن الاستقلاب البنائي أومستخدمة بتغذية الكائن الحي، وتحويلها إلى مواد بسيطة التركيب، ويتكون غالباً من مرحلتين:

- **الحلمهة hydrolysation:** تُمثّل تفاعلات الحلمهة تفكيك الجزيئات الضخمة أو المعقدةcomplexes إلى جزيئات بسيطة وصغيرة
- **تفكيك وتحوّل** الجزيئات الصغيرة إلى جزيئات أكثربساطةً (مثلاً تحوّل السكاكرالمعقدة إلى البسيطة كالغليكوز إلى H_2O و CO_2)، ويتمّ تحرير الطاقة

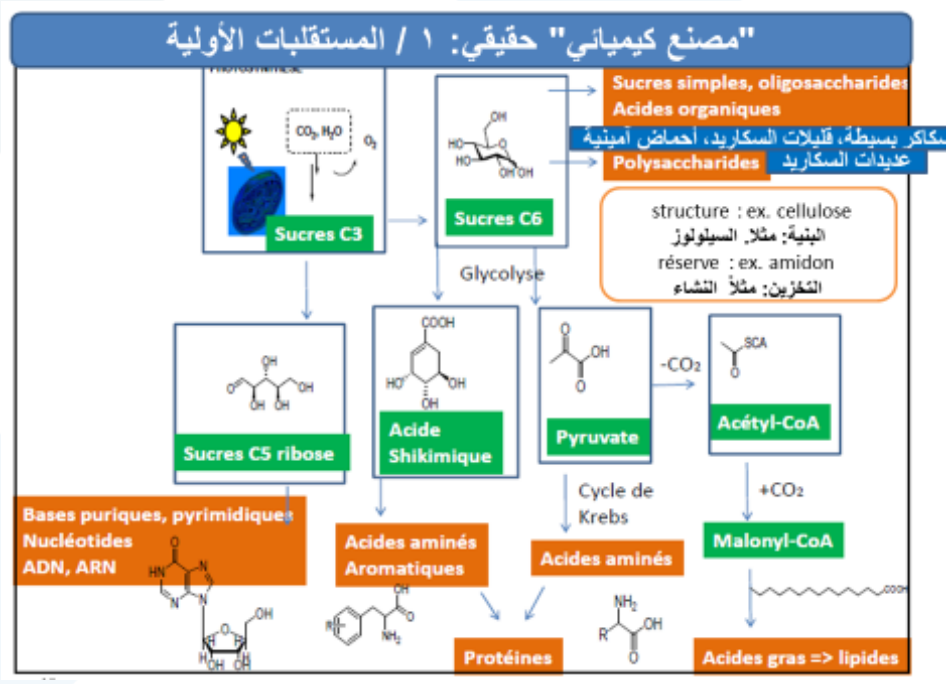
✓ **المستقلبات Les metabolites:**

يوجد نوعين من المستقلبات metabolites: الأولية primaires + والثانوية secondaires

I. المستقلبات الأولية Métabolites primaires:

تُعدّ الجزيئات التأسيسية أو الدائمة molécules constitutives ou permanentes المُشاركة مباشرةً بالمسارات الرئيسية لعملية التمثيل الغذائي ضرورية جداً لبقاء الخلية، مثل:

- الكربوهيدرات Glucides: مصدرللطاقة، جدار الخلية
- الدهون أو الدسم Lipides: مصدر للطاقة، أغشية الخلايا
- الأحماض الأمينية Acides amines: المصدر الأساسي لبناء البروتين



II. المستقلبات الثانوية Métabolites secondaires:

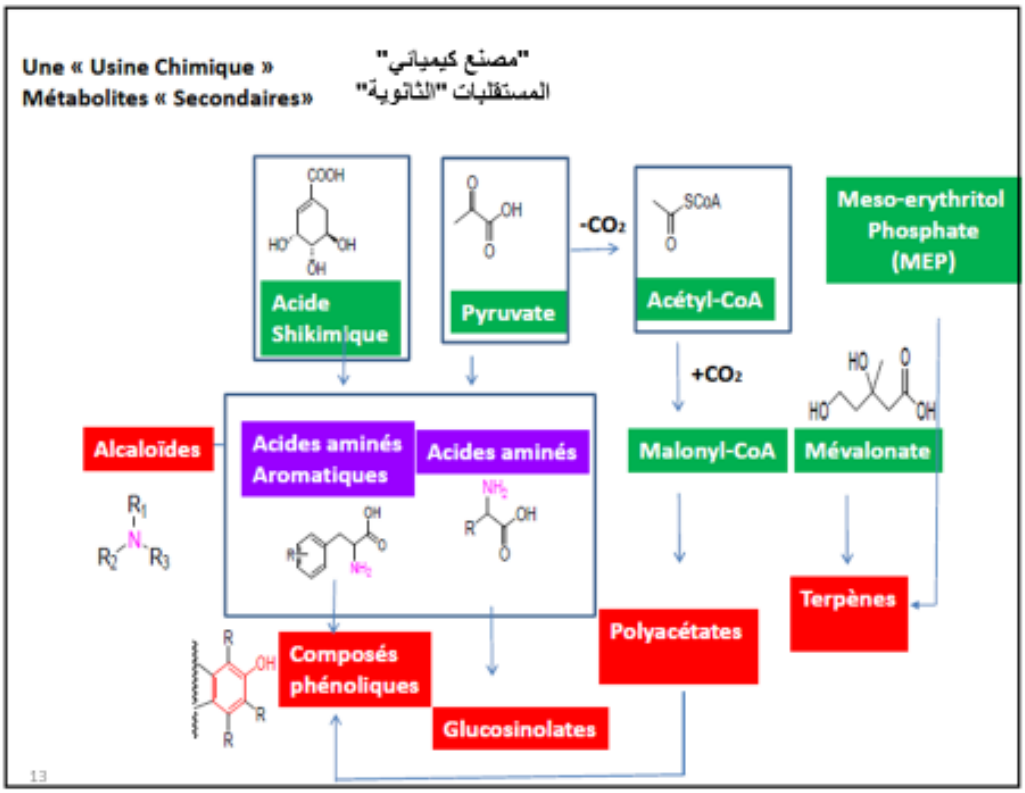
تُمثّل أي مادة موجودة في الكائن الحي:

- لا تشارك مباشرة في العمليات الأساسية للخلية الحية، بالمقارنة بالمستقلبات الأساسية،

- يمكن تعديل طبيعتها ومحتواه عن طريق العوامل facteurs:
  - اللا أحيائية abiotiques.
  - البيئية المكانية environnementaux spatiaux (الارتفاع، المناخ، ...)
  - أو الزمنية temporels (الموسم أو الفصل، العمر، ...)،

والجزيئات الناجمة عن العوامل الحيوية، مثل: phytoalexins يتهيّج بوجود عامل أو كائن ممرض pathogène

- تشمل هذه المركبات الثانوية في النباتات، عشرات الآلاف من الجزيئات المختلفة المصنّفة في العائلات الكيميائية مثل: البوليفينول polyphénols، التربينات، القلويات، الخ...
- تتميز عمومًا المستقلبات الثانوية، بالإضافة إلى تنوّعها الكيميائي الشديد، بتراكيز منخفضة في الأنسجة النباتية، يتمّ تخزينها غالبًا في خلايا أو أعضاء متخصصة
- يوجد كلاسيكياً، ثلاث زمر catégories كبيرة من المستقلبات الثانوية في النباتات:
  - القلويدات alcaloïdes
  - المركبات الفينولية phénoliques
  - المركبات التربينية terpéniques



✓ الطرق المبتكرة والمطبّقة في دراسة كيمياء العقاقير Méthodes innovantes et appliquées à l'étude phytochimique:

- الإستخلاص Extraction
- الطرق التحليلية الأولية Méthodes analytiques préliminaires
- التنقية Purification
- تحديد المكونات (عدم التكرار) identification des composés, déréplication

4. دور المواد الطبيعية Rôle de produits naturels:

✓ توفر المواد الطبيعية إمكانات كبيرة مثل:

- جزيئات ذات الفائدة الدوائية pharmacologique والزراعية والتجميلية
- تحديد هوية نوع أو فصائل أو أجناس، وبالتالي أدوات outils جزيئية لاستكشاف العالم الحي
- الوسطاء الكيميائيون لفهم التفاعلات بين الكائنات الحية في النظم البيئية
- جذب الملقحين pollinisateurs + الحماية ضد هجوم العوامل المسببة للأمراض أو العواشب
- يشاركون في الاستجابات المتباينة allélopathiques (المنافسة بين النباتات)، تنظيم النمو

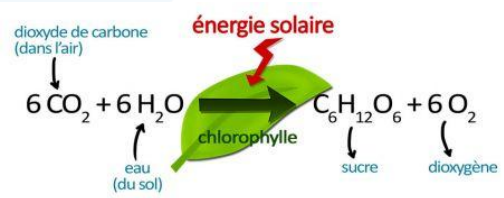
✓ تجدر الإشارة إلى أن الإستقلاب (الأيض) الثانوي للنباتات يرتبط بالإستقلاب الأساسي عن طريق خمسة مسارات استقلابية رئيسية:

- مسار حمض الشيكيميك voie de l'acide shikimique
- حمض المالونيك acide malonique،
- مسار حمض ميفالونيك acide mévalonique
- الأحماض الأمينية acides aminés
- الغليكوز 3P مقابل مسار البنوزات فوسفات pentoses phosphate

5. التركيب الضوئي photosynthése// التصنيع الحيوي biosynthèse:

✓ **تتميّز** النباتات الخضراء من بين الكائنات بالتغذية الذاتية، وبالتالي قدرتها على الإستمرار بالحياة، يعتمد على:

- وجود الصانعات الخضراء (تحتوي اليخضور Clorophyle) في النسيج الحباكي للأوراق

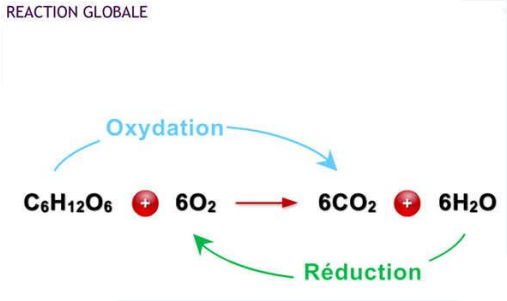


- قدرتها بالتالي على امتصاص، تحويل، نقل واستهلاك الطاقة، وفق عمليتين حيويتين استقلابيتين أساسيتين متقابلتين في البناء والهدم هما:

1) **التمثيل (التركيب)الضوئي photosynthése:**

- المنتج للطاقة ATP ← ADP، والمترافقة مع تفاعلات الفسفرة الضوئية
- يحتاج لـ 6 دورات لحلقة كالفن - بنسون Calvin-Benson لإنتاج جزيئة غليكوز واحدة

2) **التنفس Respiration:**



- المحرر للطاقة ATP ← ADP، والمترافقة مع تفاعلات الأكسدة والإرجاع Reaction deoxydation-Reduction
- التحلّل السكري glycolysis لـ: جزيئة غليكوز ← يعطي جزيئتي حمض البيروفيك ← يتمّ تأكسد حمض البيروفيك وتحوّله في تفاعلات حلقة كريبس - مارتيس Krebs-Martius، لتعطي كلٌّ منهما ← أسيتات + CO_2، فينتج بالنهاية عن هدم جزيئة غليكوز ← ماء $6H_2O$ + ثاني أوكسيد الكربون $6CO_2$ + طاقة

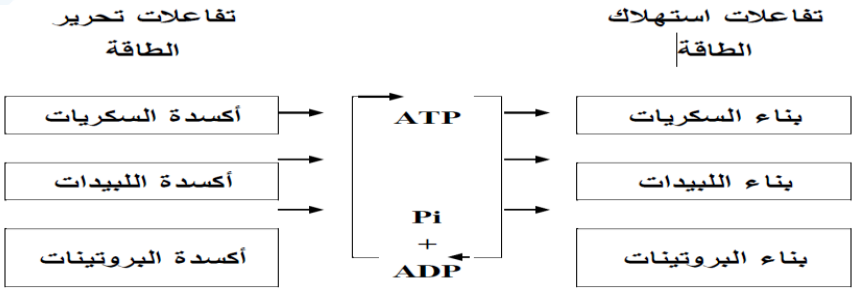
✓ إذ تستطيع النباتات بواسطة جهاز البناء الضوئي المحكم والمتقن امتصاص الضوء وتحويله إلى:

- طاقة كيميائية (في روابط كيميائية) في مركب غني بالطاقة هو جزيء أدينوزين ثلاثي الفوسفات الـ ATP Adenosine Tri Phosphate
- قوّة اختزالية في هيئة المرافق الأنزيمي المرجع أوالمختزل NADPH + H+

✓ تقود هاتان الخطوتان التفاعلات إلى تحويل CO_2 إلى مركبات سكرية التي تُعتبر مصدراً للطاقة بالخلية وتشكيل مواد خام لبناء البروتينات واللبيدات والمركبات الأخرى،

✓ لفهم آلية نقل الطاقة في المادة الحية، لابد من الإلمام والمعرفة لنوعين هامين من الجزيئات في الخلايا الحية هما: نواقل الطاقة، ونواقل الإلكترونات

✓ قد نجد الطاقة المختزنة في الغليكوز تنتقل أحياناً إلى الـ ATP ، وأحياناً أخرى تُخزّن في الروابط الكيميائية لجزيء البروتين مثلاً، بحيث يتشكل مسار دائري لبناء جزيء الـ ATP ثمّ تحلّله كمركب وسيط بين تفاعلات تحرر واستهلاك الطاقة كالمخطط التالي:



- ✓ تحدث عمليتين أساسيتين في التركيب الضوئي، يحتاج كل منهما إلى الضوء :
  - إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP من الـADP
  - التفكك الضوئي للماء المزود للطاقة (تفاعل Hill) ، يُعطي تفاعل هيل أكسجين وأيونات الهيدروجين التي تُسبّب تحوّل ناقل الإلكترون NADP لشكله المرجع NADPH

$$H_2O \xrightarrow{h\upsilon} 2[H] + 1/2\, O_2$$

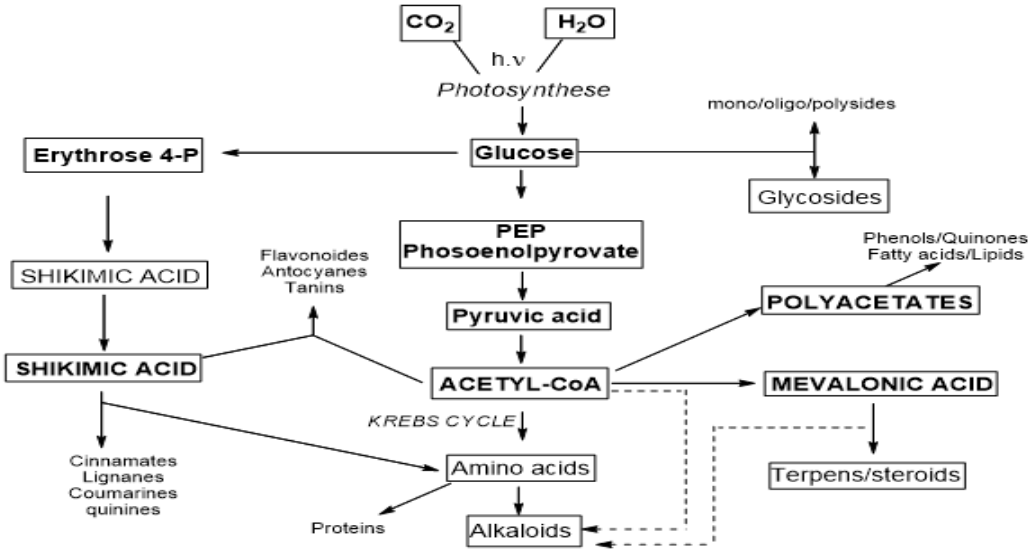
- ✓ تتمّ العملية المعقدة وفق نظامين: photosystemI و photosystem II، تنطوي التسمية على وجود معقدي كلوروفيل يمتصان الضوء عند أطوال أمواج مختلفة أعلى و أدنى: λ 420 nm و 660 nm

  النظام II يُنتج الـATP، النظام الضوئي I يوفر الـ NADPH وبعض الـ ATP.

- ✓ يلتقط جزيء الكلوروفيل في التفاعلات الضوئية الطاقة الشمسية وتصبح الإلكترونات مُحرّضة فتتحرك إلى مستويات طاقية أعلى، وبعودتها للحالة الطبيعية منخفضة الطاقة تعطي الالكترونات طاقتها الزائدة والتي يتم إمرارها خلال سلسلة من النواقل (ضمن النظام الضوئي II) لتوليد ATP

  يحتوي النظام الضوئي photosystem I مستقبل إلكترون يُمكنه من إنتاج الـ NADPH

- ✓ يعطي المحلول الكحولي للكلوروفيل في ضوء الشمس تألق أحمر والسبب أنه لا تتوافر نواقل لاستعمال الطاقة الملتقطة وإنما يعاد إصدارها كضوء
- ✓ كان Hill أول من أثبت أن الصانعات الخضراء المعزولة قادرة على إنتاج الأوكسجين ثم برهن العمل بالنظائر isotopes بأن الأوكسجين المتحرر أثناء التصنيع الضوئي يشتق من الماء و ليس من CO_2
- ✓ يتمّ البناء أو التصنيع الحيوي للمركبات العضوية انطلاقاً من $CO_2 + H_2O$، لتتكوّن الجزيئات البسيطة والمعقّدة لمختلف المستقبلات الأولية والثانوية وفق أكثر من مسار للنشوء الحيوي:



الفصل الثاني

التربينوئيدات

Les terpénoïdes

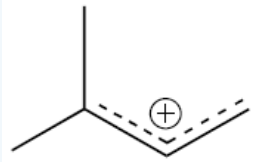
التربينوئيدات

- 1.عموميات
- 2. الأنماط الرئيسية للتربينوئيدات
- 3. الزيوت العطرية وأمثلتها النباتية
- ٤.العقاقير الحاوية على الزيوت الراتنجية
- ٥.العقاقير الحاوية على الإيريدوئيدات
- ٦. العقاقير الحاوية على اللاكتونات السيسكي تربينية
- ٧. العقاقير الحاوية على التربنات الثنائية

1. عموميات:

I. التعريف:

- توجد وحدة النشوء الحيوي biogénétique (الأيزوبرين isoprène) في عدد كبير للغاية من الجزيئات الطبيعية، ويعود هذا للأساس أو الكيان المحب للإلكترونات électrophile، شوارد " الأيزوبرين الموجبة" متفاعلةجداً والتي تتعرض لهجمات من المحبّة للنواة nucléphiles من نوى عطرية متعددة الفينول، مثال: الكومارين والإيزوفلافون برينيلاتيد prénylées، والقلويدات الأندولوإيزوبرين alc. indoloisopréniques ، ....



- أطلق فريدريش كيكول فون ستراودونيتز Friedrich Kekulé von Stradonitz تربينات terpènes على التربنتين: الذي وحدته الأساسية البنيوية = الإيزوبرين isoprène
- تُعدّ أكبر مجموعة من المركبات الطبيعية المعروفة (< 30000 عدد الجزيئات المدروسة)
- تتميّز بأهمية كبيرة في الصيدلة، وصناعة العطور الخ ...
- التوزيع: توجد الغالبية العظمى من التربينات بشكل محدد بالمملكة النباتية، ولكن هذه الخاصية ليست مطلقة، تم العثور على السيسكي تيربينات والدي تربينات في مختلف الهياكل في الحيوانات البحرية (الأبراج الشائكة Cnidaires والإسفنج Spongiaires) وفيرومونات أحادية التربينات phéromones monoterpéniques المعروفة عند الحشرات

II. البنية والتنوّع الكيميائي:

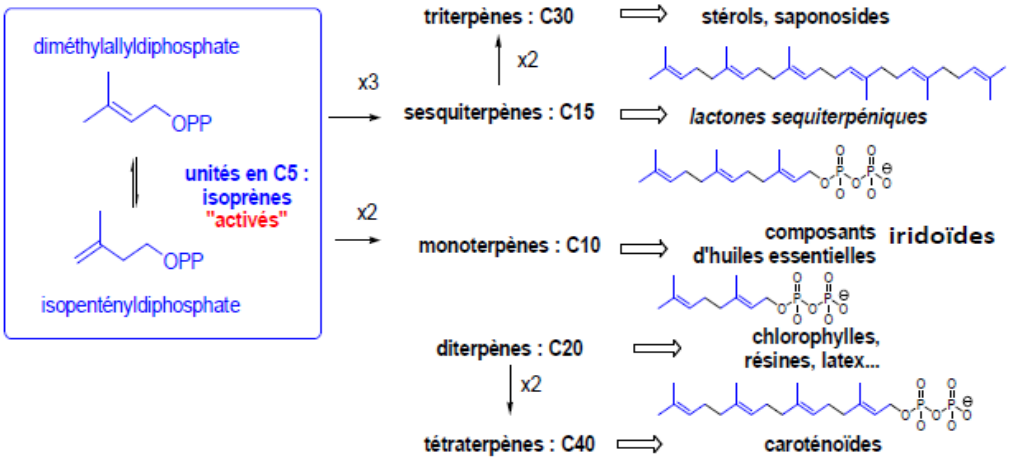
1) **الوحدة البنيوية الأساسية**: تشترك بمسلك التصنيع الحيوي بدءاً من وحدة بنيوية من 5 ذرات كربون = الإيزوبرين (2-methyl-1,3-butadiene) C_5H_8

2) **التجمّع Assemblage:**

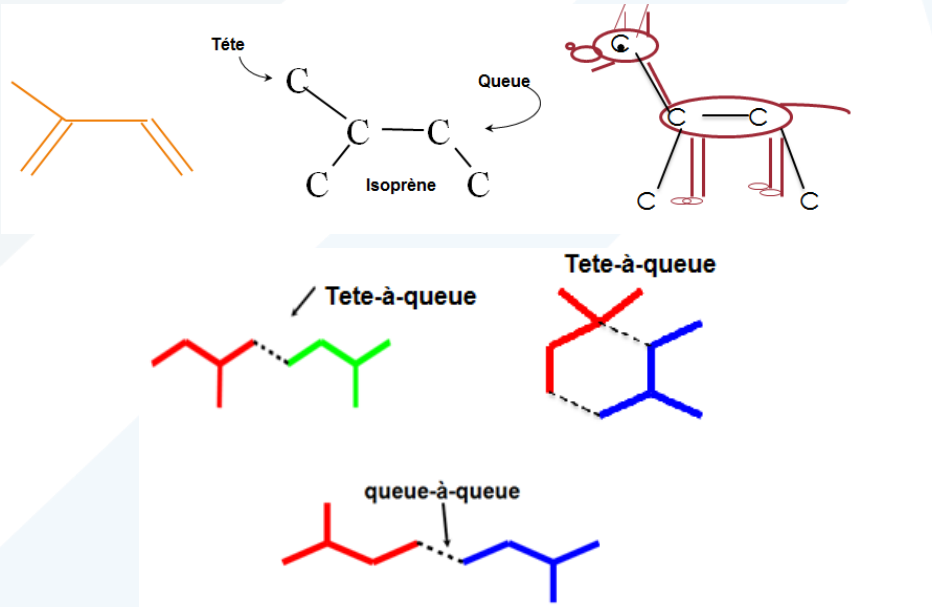
- تنشأ من اجتماع عدة وحدات بنيوية من الأيزوبرين: يتضمن تكوين مجموعة واسعة من التربين، الحلقي وغير الحلقي في النباتات، من عدد متغير من وحدات الآيزوبرين $(C_5H_8)n$

3) **التصنيف classification:**

- **تُصنَّف اعتماداً** على العدد الكلي n لوحدات الأيزوبرين خماسية الكربون (C5) المتفرعة منها:
  - أحاديات التربين Monoterpènes: n = 2 ← C10
  - تربين ونصف Sesquiterpènes: n = 3 ← C15
  - ثنائيات التربين Diterpènes: n = 4 ← C20
  - سيستربينات Sesterpènes: n = 5 ← C25
  - ثلاثيات التربين Triterpènes: n = 6 ← C30
  - رباعيات التربين Tetraterpènes: n = 8 ← C40
  - عديدات التربين Polyterpenes : n > 8 ← C > 40



- مفهوم رأس وذيل **Notion tête et queue**: تُستعمل عبارات رأس **tête** – ذيل **queue**، وذيل – ذيل لوصف كيفية إجتماع وحدات الأيزوبرين



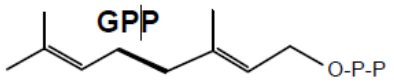
- يُمكن أن تُصنّف التربينات حسب البنية للمكونات التربينية إلى:
  - تربينات غير حلقية Terpènes acycliques
  - تربينات أحادية الحلقة Terpènes monocycliques
  - تربينات ثنائية الحلقة Terpènes bicycliques

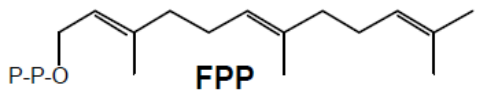
2. الأنماط الرئيسية للتربينوئيدات Terpénoïdes:

هي مركبات طبيعية تحتوي في بنيتها جزء تربيني:

A. أحاديات التربين المنتظمة والسيسكي تربين

(GPP = géranyl pyrophosphate (C10) +FPP= farnésyl pyrophosphate (C15):

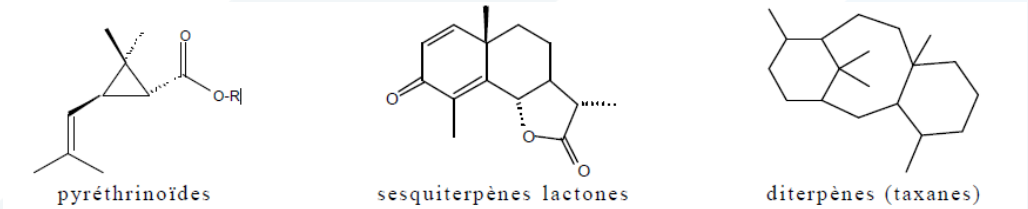




- عقاقير الزيوت العطرية huiles essentielles
- عقاقير الزيوت الراتنجية oléorésines
- عقاقير الإيريدوئيدات iridoïdes

B. أحاديات التربين غير المنظمة (GPP) Monoterpènes irréguliers:

- عقاقير البيريترينوئيدات pyréthrinoïdes

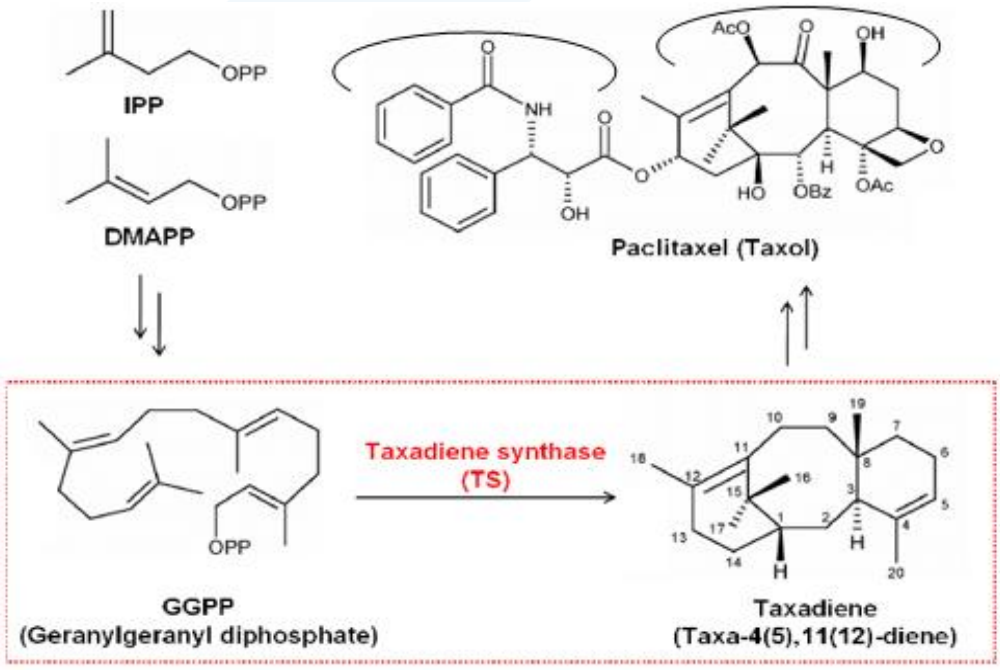


C. تربين ونصف (FPP= farnésyl pyrophosphate) Sesquiterpènes (C15):

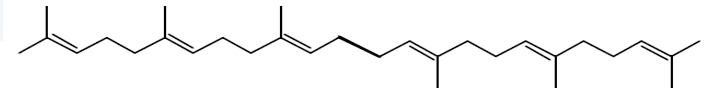
- عقاقير السيسكي تربينات اللاكتونية sesquiterpènes lactones

D. ثنائيات التربين (GGPP = géranyl-géranyl diphosphate) Diterpènes:

- عقاقير ثنائية التربين (تاكسونات diterpènes (taxanes، نشؤها الحيوي بدءاً من وحدات الإيزوبرين IPP، مثالها الباكليتاكسيل paclitaxel (تاكسول ® Taxol=)، المضاد سرطان، يتكوّن هيكله من نواة التاكسان مع عدّة وائف مختلفة + مرتبطة بسلسلة ج انبية ذات طبيعة ببتيدية) .

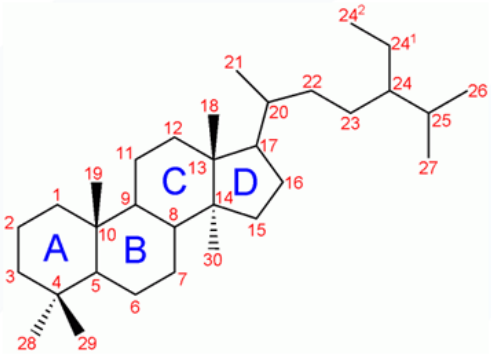


E. ثلاثيات التربين والستيروئيدات (2xFPP = squalène) Triterpènes & stéroïdes:

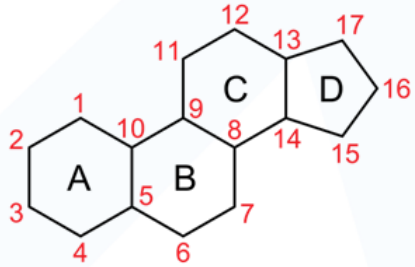


Squalène

- عقاقير غليكوزيدات قلبية hétérosides cardiotoniques
- عقاقير سابونينية saponosides
- الستيروئيدات: هي مركبات تتميّز بهيكل تشخيصي بوجود نظام رباعي الحلقات = " نواة ستيروئيدية noyau stéroïdique" (مثالها هيكل الكوليستان squelette de cholestane)



Squelette de cholestane



Noyau stéroïdique

3. العقاقير الحاوية على الزيوت العطرية (HE)

Drogues à huiles essentielles

(أحاديات التربين وأحاديات التربين ونصف (سيسكي تربين))

(monoterpènes et sesquiterpènes)

العقاقير الحاوية على الزيوت العطرية (أحادية تربين وسيسكي تربين)

1. عموميات// تعريف، حالة طبيعية، دور
2. الخصائص الفيزياكيميائية
3. التركيب الكيميائي// أحاديات بربين، إيروئيدات، سيسكي تربين، ثنائية وثلاثية التربين
4. طرق الاستخلاص
5. رقابة النباتات العطرية والزيوت العطرية
6. الخصائص الدوائية
7. إستعمال الزيوت العطرية والنباتات الحاوية عليها
8. أمثلة العقاقير الحاوية على زيوت عطرية

1. عموميات:

I. تعريف:

- تُدعى بالزيوت الطيارة كونها تتقطر مع بخار الماء دون أن تتحلّل، وأيضاً بالزيوت العطرية لأنها تكون غالباذات رائحة زكية.
- بمعنى آخر يُعرّف الزيت العطري بأنّه: مركب ذي رائحة عطرية، يكون عموماً تركيبه معقد وبشكل سوائل في درجة حرارة الغرفة، كثافته < كثافة الماء، نادرا ملون، يُستخلص من المواد الأولية النباتية بطرق مختلفة.

II. الحالةالطبيعية:

a. **التوزيع** répartition: توجد بشكل شبه حصري في النباتات البذرية Spermaphytes، تُقدّر الأنواع النباتية العطرية بـ 17500، لكن الأجناس المحتوية عليها **تتوزع** على **عدد محدد** من الفصائل النباتية:

- عاريات البذور gymnospermes (سروية Cupressaceae + صنوبرية Pinaceae)،
- مفلفات البذور angiosperms في الفصيلة:
  - الخيمية Apiaceae + Asteraceae النجمية (مركبة) تتميز بقنوات مفرزة.
  - الشفوية Lamiaceae تتميز بأوبار مفرزة.
  - الآسية Myrtaceaeو السذابية Rutaceae، تتميزبوجود جيوب مفرزة.
  - أما الفصائل Poaceae+Annonaceae+Rosaceae+Piperaceae: تحتوي على زيوت عطرية تربينية.
  - الغارية Lauraceae + الزنجبيلية Zingiberaceae تتضمّن مشتقات الفنيل بروبان.
  - الفصائل: الخيميّة Apiaceae (Umbelliferae) + الزنجبيلية Zingiberaceae+ الفلفليةPiperaceae تحتوي على مزيج معقد، بينما الملفوفية(الخردلية)Brassicaceae تتميز باحتوائها على زيوت عطرية كبريتية.

b. **التوضّع (الموقع)**localisation::

✓ توجد في جميع أعضاء النبات، يختلف تركيب الزيت العطري تبعاً للعضو (أزهار، أوراق، قشور أو قلافة)، كمياً المحتوى بالنبات ضعيف نسبيا : أقل من 10 مل / كغ، يُستثنى طبعاً كبش القرنفل فتزيد كمية الزيت العطري عن 150 مل/ كغ.

✓ **البنية النسيجية (الإصطناع، التخزين، الإفراز):**

- يرتبط عادة تصنيع وتجميع الزيوت العطرية بوجود بنى نسيجية متخصصة متوضعة غالباً قرب سطح النبات: خلايا مفرزة sécréteurs (فصيلة غارية) + أوبار مفرزة (الشفوية) + جيوب مفرزة (آسية وسذابية) + قنوات مفرزة (صنوبرية وسروية، خيمية، نجمية).
- تسمح هذه البنى المتخصصة بتجنب التسمم الذاتي وأيضاً بتركيز الزيوت العطرية كمستقلبات دفاعية في أماكن ثابتة.
- تتمثّل في**عاريات البذور** بـ: قنوات للريزين (راتنج) + في **مغلفات البذور** بـ : أوبار، قنوات لبنية وبنى غدية،وتُشكّل عناصر تشخيصية مجهرية مهمة للتعرف على العقار.

III. الوظيفةFonction (الدورrôle):

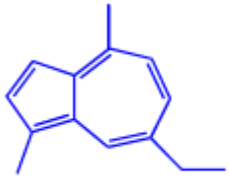
- تتميّز بأنّها طيارة + صفات عطرية: لم تُعرف جيداً وظيفتها بالنبات، يُساعدالتوضّع "المحيطي" للعناصر الإفرازية على أداء وظيفتها.
- تمتلك غالباً دوراً بيئياً مثل علاقة النبات بالعوامل الممرضة، وعلاقتة بالحيوان: حماية من المعتدين ضد الحيوانات المفترسة (كائنات حية دقيقة،فطريات،حشرات،حيوانات عاشبة) أو على العكس تُمثّل عناصر جذب كيميائية للحشرات (للتلقيح)،

2. الخصائص الفيزياكيميائية Propriétés physiques:

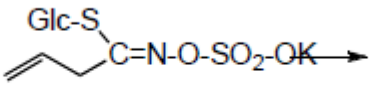
- تُعدّ سائلة بدرجات الحرارة العادية، طيارة مما يُميّزها عن غيرها من الزيوت الثابتة، تكون نادرا ملونة (باستثناء (الكامالوزين = أزرق)، كثافتها عموماً < H2O (باستثناءالقرنفل والقرفة)، قرينة انكسارها مرتفعة وغالبيتها تحرف الضوء المستقطب،
- تنحل بالمحلات العضوية (كحول،أثير..) وفي الدسم، يُمكن جرفها ببخار الماء فهي قليلة الانحلال جدا بالماء (غير معدومة) حيث تُعطي للماء رائحتها العطرة .

3. التركيب الكيميائيComposition chimique:

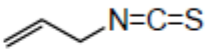
- تُسمّى أيضا "الجواهر essences "، المنتجات التي لاوجود لها بالنباتات، ولكن التي هي عطرية وطيارة، وأنها تأتي من التحلّل المائي (الأنزيمية) من السلائف التي تحدث أثناء الجني أو الطحن، مثال: البابونج (كامالوزين) والخردل (من الغليكوزينولات: سينيغروزيد).



chamazulène

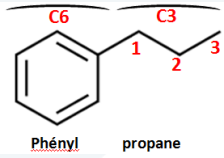


sinigroside



isothiocyanate d'allyle

- تُعدّ مزائج معقدة متغيرة جداً من مركبات تنتمي بشكل شبه حصري لسلسلتين منفصلتين في التصنيع الحيوي biogénétiques: 1. **الميفالونات** mévalonates + 2. **الشيكيمات** shikimates (مركبات عطرية مشتقة من الفنيل بروبان (Phénylpropane (تربينات).



A. التكوين الحيوي للسلسلة التربينة الناتجة عن الميفالونات mévalonate:

- الطليعة الأساسية للتربينات هي: حمض الميفالونيك ac. mévalonique الحاصل بعد تكثيف أنزيمي لـ 3 جزيئات acétyl CoA + تتبع فسفرتها لعملية نزع الكربون، تُؤدّي لوحدة الأيزوبرين الأساس: الـ pyrophosphate d'isopentényle (IPP)،
- تُعدّ المكونات غالباً من الأحاديات C10 والسيسكي C15 تربينات، وهي طيارة، وتُصنّف إلى: فحوم هيدروجينية، أغوال، إيترات، إسترات، ألدهيدات، فينولات... ← أكثر > 400 مركب، قد تصل نسبة التربينيات بالزيت إلى 90 %.
- يوجد إذاً تنوّع بنيوي في أحاديات وسيسكسي تربين يتكوّن من ثلاث أنماط أساسية: لا حلقية (غير دورية)، أحادية الحلقة monocycliques، ثنائية الحلقة bicycliques.

أولاً) أحاديات التربين monoterpènes:

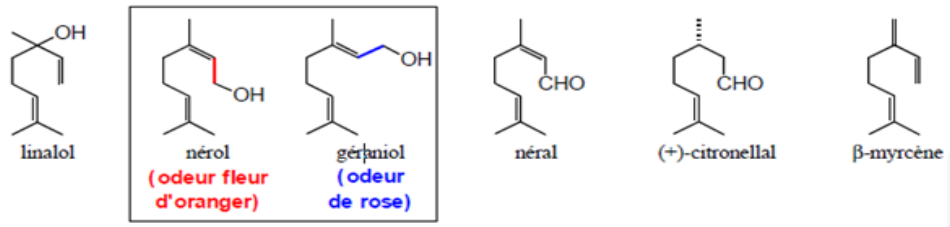
a. **التوزّع:** توجد أهم النباتات العطرية المنتجة لزيت عطري طيار محتوي أحاديات تربين، في فصائل: Lamiaceae، Apiaceae، Myrtaceae، Pinaceae، Cupressaceae.

b. **التصنيف تبعاً لـ :**

I. نمط الحلقة:

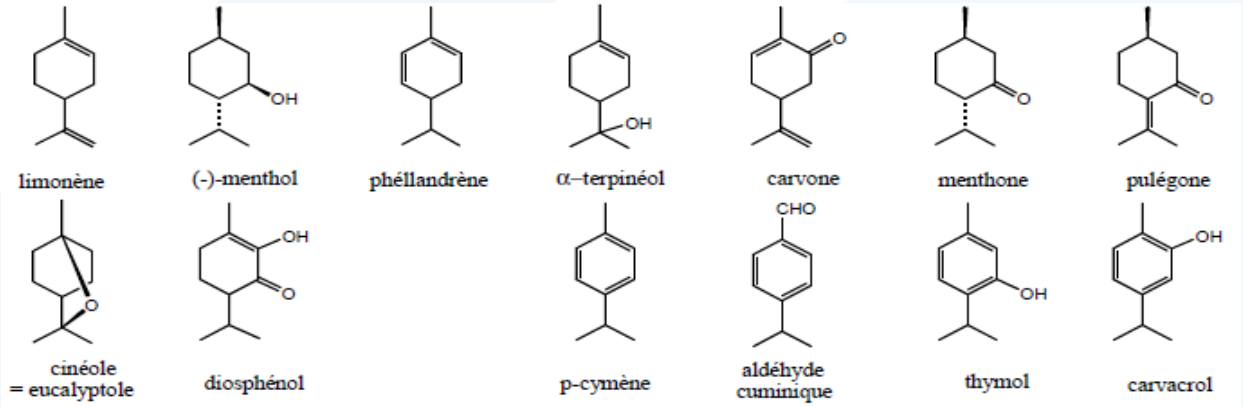
1) أمثلة عن التربينات غير الحلقية monoterpènes acycliques:

بيتا ميرسين، سيترونيللال، نيرال، جيرانيول (عط ورد)، نيرول (عطر البرتقال)، لينالول.



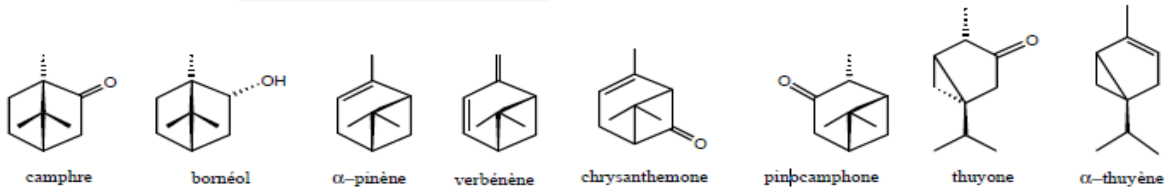
2) أمثلة عن التربينات الأحادية الحلقة monoterpènes monocycliques:

ρ سايمين، فيلاندرين، ليمونين، + مانتول، تربينول، تيمول، كارفكرول، سينئيول= أوكاليبتول، + ألدهيد القرفة، + كارفون، مانتون، بوليغون.



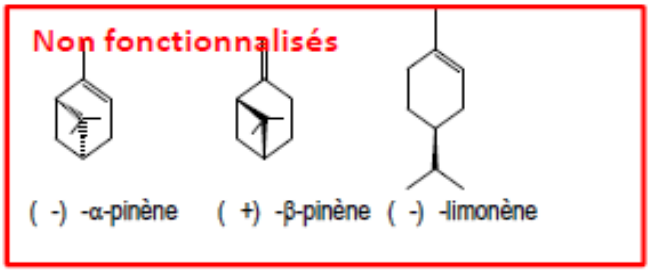
3) أمثلة عن التربينات الأحادية ثنائية الحلقة monoterpènes bicycliques:

ألفا بينين، فيربينين، ألفا تويئن a-thuyène، كامفين Camphene، + بورنيول، + كامفور، كريزانتيمون، بينوكامفون، تيون.

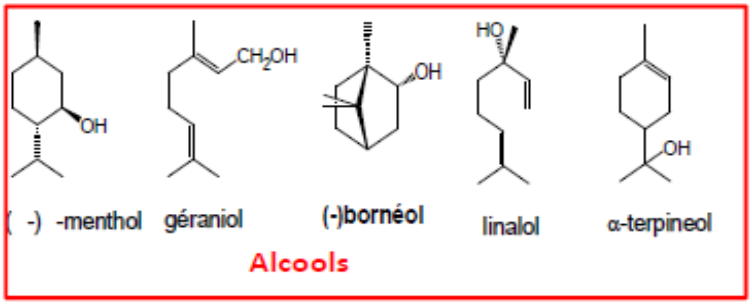


II. المجموعة الوظيفية المرتبطة:

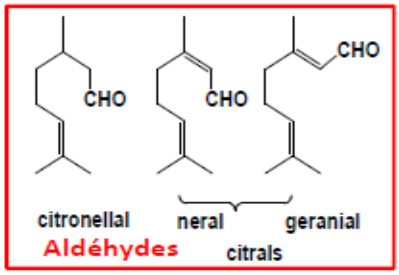
1) أحاديات تربين لا وظيفية (مركبات كربوني= فحوم هيدروجينية): ألفا وبيتا بينين، ليمونين.



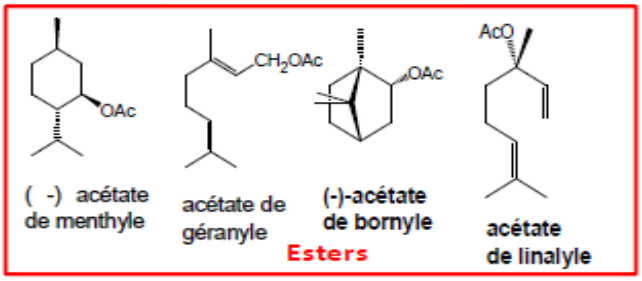
2) **أحاديات تربين ذات وظيفة كحولية Alcools:** منتول (في النعنع)، جيرانيول (زيت الورد، الغار النبيل، الأبهل والجيرانيوم =الغرنوق)، لينالول (زعتر، خزامى، نارنج)، ألفا تربينول (مكون أساسي لزيت الصنوبريات)،سيترونيللول في زيت الورد، الأوكاليبتوس والجيرانيوم).



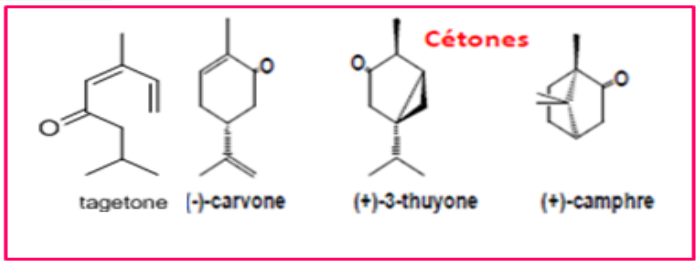
3) **أحاديات تربين ذات وظيفة ألدهيدية Aldéhydes:** تكون غالباً لا حلقية،سيترونيلال،جيرانيال (= سيترال A أونظيره نيرال = سيترال B citral).



4) **أحاديات تربين ذات وظيفة أسترية Esters:** لا حلقية (أسيتات الجيرانيل، أسيتات اللينالیل)، أحادية الحلقة(أسيتات المنتيل)، ثنائية الحلقة (أسيتات البورنيل).



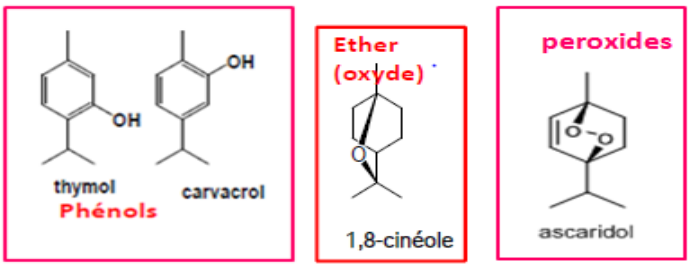
5) **أحاديات تربين ذات وظيفة سيتونية (كيتونية)Cétones:** لا حلقية (تاجيتون)، أحادية الحلقة (منتون، إيزومنتون، كارفون، بوليجون)، وثنائية الحلقة (تيون، فنشون، كافور).



6) **أحاديات تربين ذات وظيفة إيترية (أوكسيد) Ether (oxyde):** سينيئول 1,8-cinéole= أوكاليبتول.

7) **أحاديات تربين ذات وظيفة فينولية Phénols:** كارفاكرول وتيمول.

8) **أحاديات تربين ذات وظيفة بيروكسيدية peroxides:** الأسكاريدول.

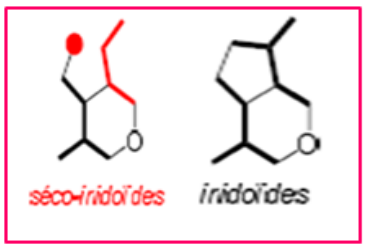


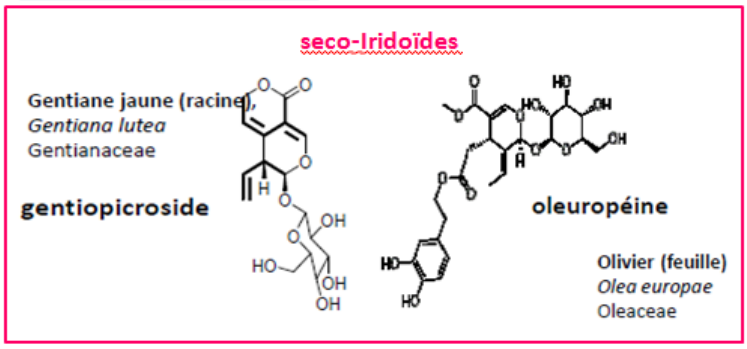
➢ **ملاحظة:** تختلف بشكل واضحنسبة النظيرين، عندما يكون المركب فعّال ضوئيا، بحسب النوع النباتي مثال: الـ- linalol (+)-(S) اليميني هو المركب الأعظمي في زيت عطر الكزبرة بينما الـlinalol- (–)-(R) اليساري هو المركب الأعظمي لزيت عطر الحبق و الخزامى.

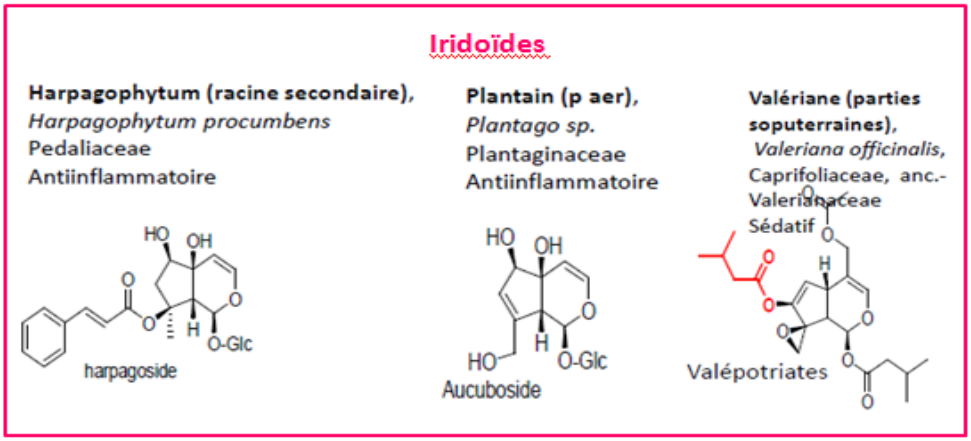
III. أحاديات تربين أخرى: الإيروئيدات Iridoïdes:

جواهر مرّه، توجد في الأساس تحت شكل غليكوزيلي glycosylée، هي غير طيارة، فلا توجد إذاً في الزيوت العطرية، تتوزّع في بعض النباتات المنتمية إلى فصائل: الوزية Verbenaceae، شفوية Lamiaceae، حملية Plantaginaceae، خنازيرية Scrofulariaceae، تكون **بنمط** إمّا:

- **سيكو-إيروئيد Iridoides et séco-iridoïdes**: أوليوروبئين oleuropéine (أوراق الزيتون *Olea eurpae*)، جنتيوبيكروزيد gentiopicroside (جذمور الجانسيان الأصفر *Gentiana lutea*)، سويرتيامارين swertiamarine (الجزء الهوائي للقنطريون الصغير *Centaurium erythrea*، فاتح للشهية)
- أو **إيروئيدات Iridoïdes**: فاليبتوريات Valépotriates (في جذور وجذمور الفاليريان *Valeriana officinalis*، مهدئه)، أوكوبوزيد Aucuboside (في الجزء الهوائي لبعض أونواع جنس لسان الحمل *Plantago sp.*، مضادة للإلتهاب)، هاباكوزيد harpagoside (في جذور مخلب الشيطان *Harpagophytum procumbens*، مضادة للإلتهاب): خواص مضادة للميكروبات، وللإلتهابات، وهاضمة.

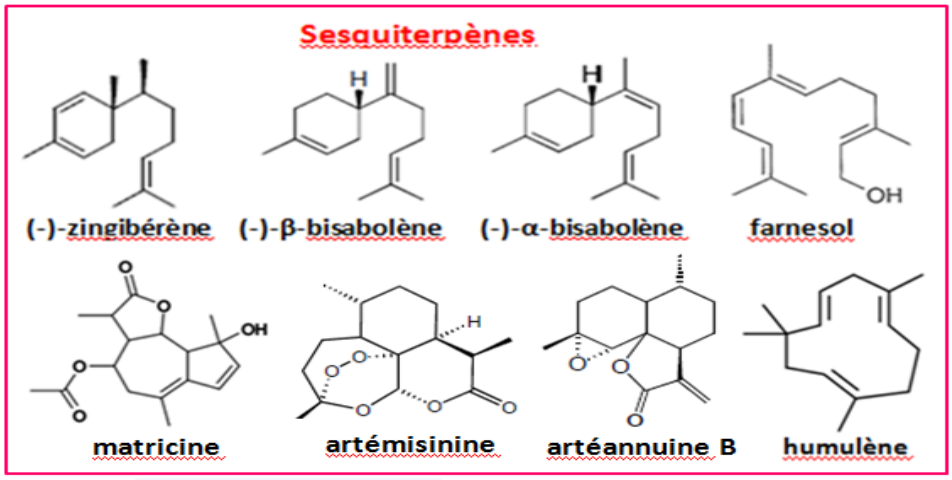






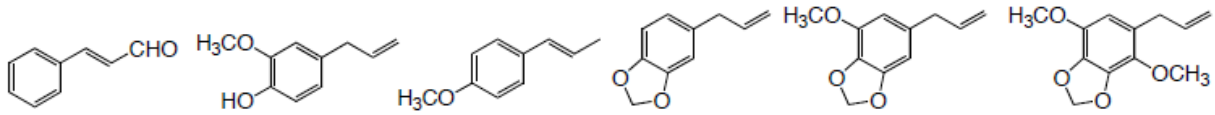
ثانياً) أحاديات التربين والنصف (السيسكي تربين sesquiterpènes):

- يُعد الأكثر شيوعا في هذه الزمرة: المركبات الكربونية (فحوم هيدروجينية)، الكحولية والكيتونية، يسمح بشكل بديهي زيادة عدد ذرات الكربون بزيادة عدد الحلقات الممكنة.
- **تضم هذه المجموعة أكثر من مئة مركب، يُعطى مثال عن: مركبات كربونية أحادية أو عديدة الحلقات:** بيتا- كاريوفيللين، وعن مشتقات كحولية: فارنيزول farnesol وكاروتول carotol، وعن مشتقات كيتونية: بيتا فيتينون.
- **الأمثلة عن السيسكي تربينات:** زنجبيرين zingibérène (جذمور الزنجبيل)، ألفا وبيتا بيزابولين bisabolène، ماتريسين (أزهار البابونج الروماني *Chamamaelum nobile* + البابونج الألماني *Matriarca chamomilla*)، أرتيميزينين (شيح حوْلي *Artemisia annua*)، هومولين (أزهار مؤنثة لحشيشة الدينار *Humulus lupulus*)، تتكون من أجزاء "ثقيلة"، الأزولينات azulenes غير المستقرة هي "المضادة للالتهابات"

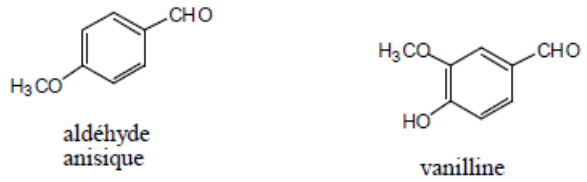


B. سلسلة عطرية ناتجة عن الشيكيمات shikimate:

1) **أمثلة عن المركبات في C6-C3:** ألدهيد القرفة (قرفة)، أوجينول (قرنفل)، أنيتول (شمرة، يانسون)، سافرول (كافور اليابان)، ميرسيتيسين (جوز الطيب)، أبيول (بقدونس)، مسؤولة عن الخصائص الحسية للجواهر:



2) **أمثلة على المركبات في C6-C1:** ألدهيد اليانسون (يانسون نجمي، فانيللين (فانيليا):

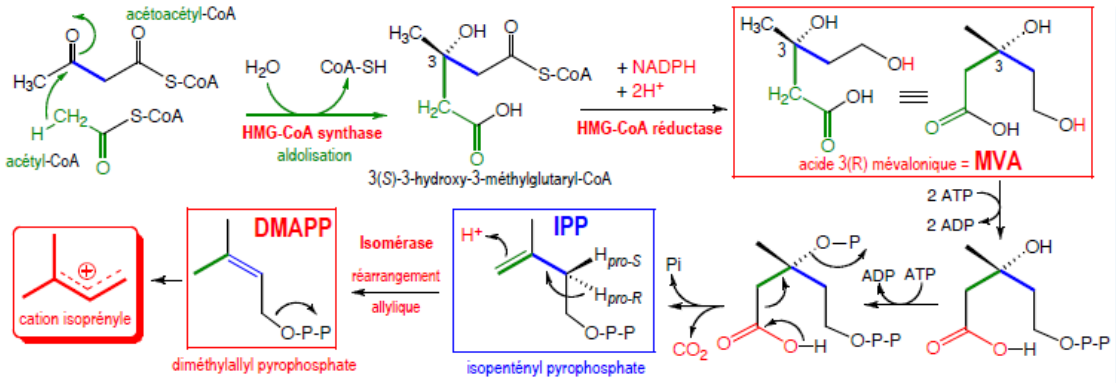


C. التكوين الحيوي للسلسلة التربينية terpénique:

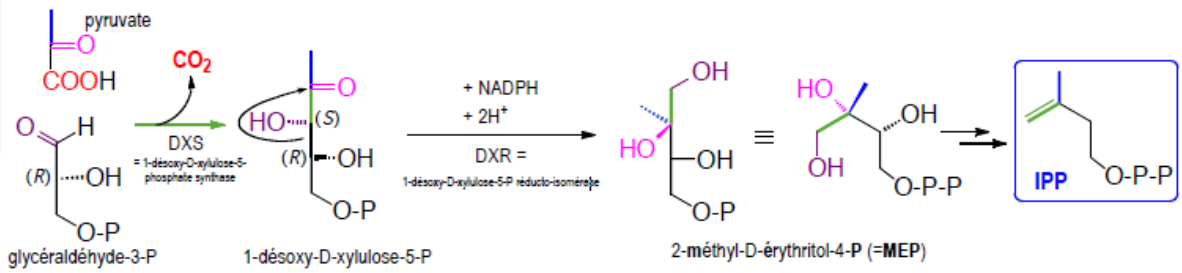
- تتكوّن وفق خطوتين أساسيتين:

1) تشكيل "الأيزوبرين المنشط isoprène activé ":

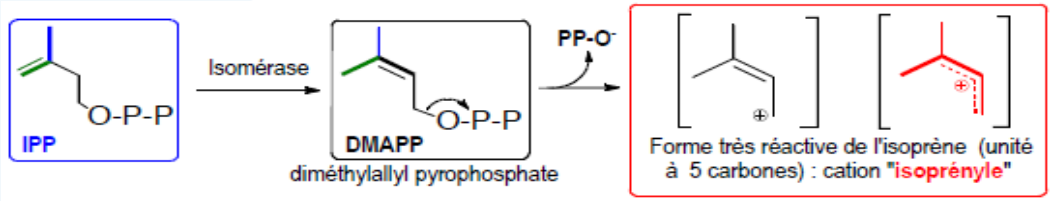
i. مسار الميفالونات mévalonate: يتواجد هذا المسلك عند الإنسان الحيوانات، الفطريات، في سيتوبلاسم المتعضيات ضوئية التغذية phototrophe (أشنيات، نباتات عليا)، وبعض البكتريات الحقيقية eubactéries:



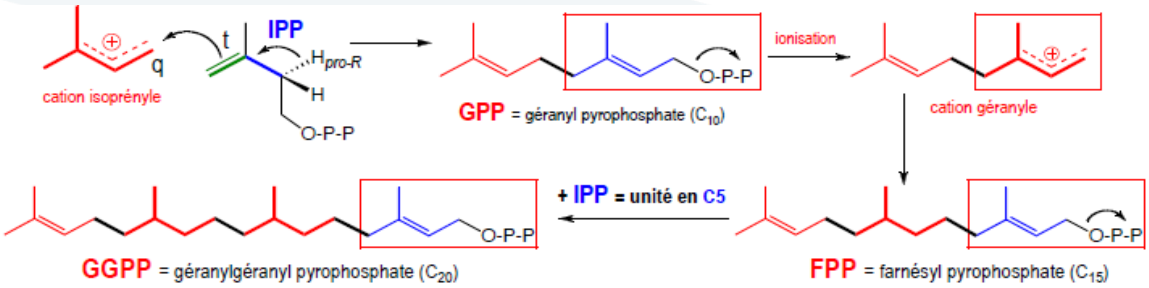
ii. مسار آخر غير الميفالونات non-mevalonate: يتم انطلاقاً من البيروفات وغليسر ألدهيد-3-فوسفات الحصول على إيزوبنتينيل بيروفوسفات (IPP) isopentényl pyrophosphate، يتواجد هذا المسار بغالبية البكتريات الحقيقية، وبعض البكتريات الممرضة (بكتريا سلية *Mycobacterium tuberculosis*)، والأشنيات (حمراء، خضراء وزرقاء)، والنباتات العليا= الجنكة.... :

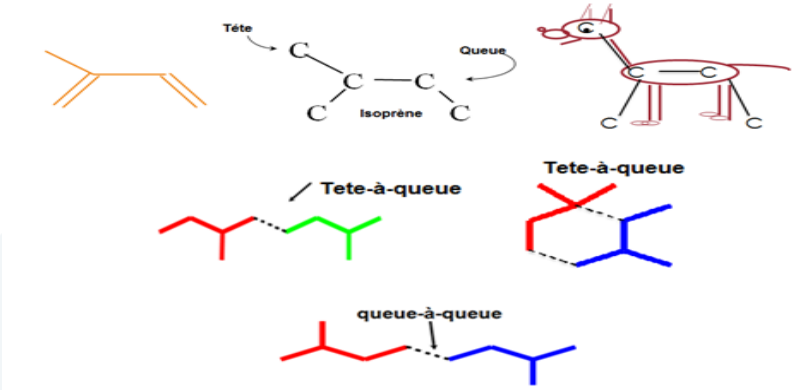


iii. التأيّن في "الإيزوبرين المنشّط isoprène activé " Ionisation en: مهما يكن مسار الدخول في الـ (IPP) أو الـ (DMAPP)، الذي نتج عنه بالتماكب، الإستر الفوسفوري للكحول الأليلي allylique يتأيّن بسهولة (بدءاً من ثنائي الفوسفات) إلى شاردة موجبة، الذي يتجه نحو كل الكربون الـ 3 ⟵ شاردة موجبة نشطة جداً:

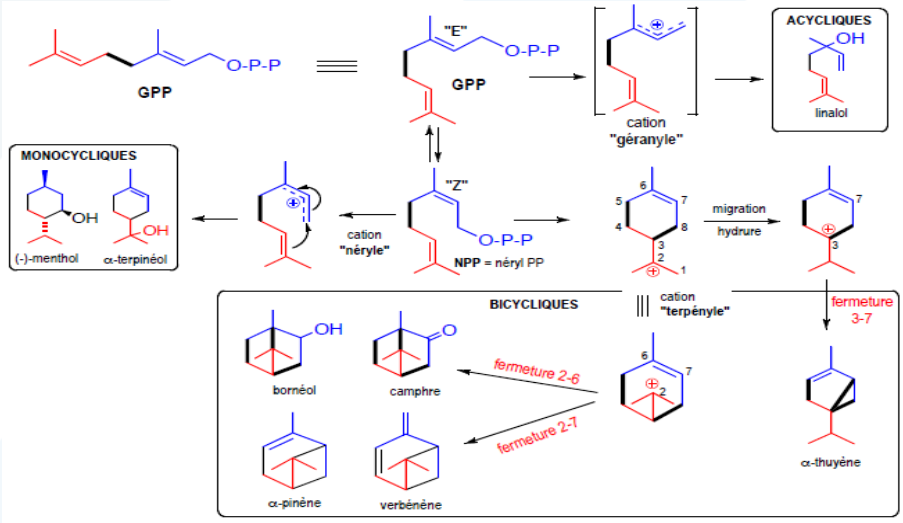


2) الإقترانات " رأس – ذيل tête-queue " لوحدات C-5 = prénylation: تُستعمل عبارات رأس – ذيل، وذيل – ذيل لوصف كيفية إجتماع وحدات الأيزوبرين:

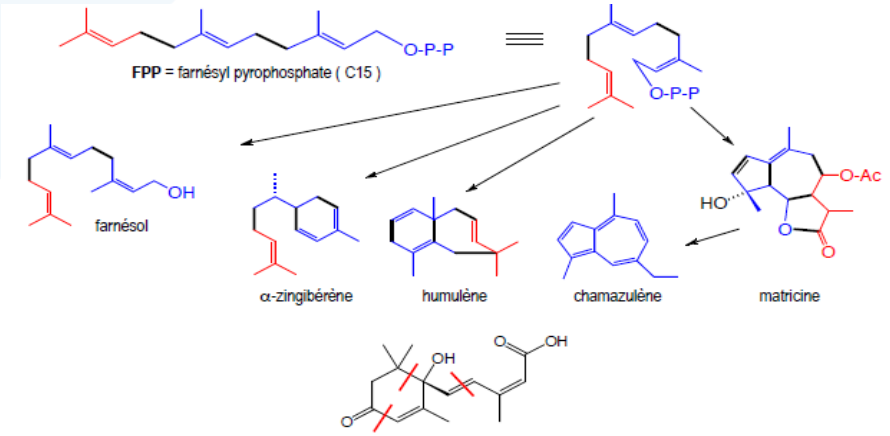




3) تشكيل التربينات (C-10) بدءاً من GPP: غير حلقية، أحادية تربين أحادية الحلقة، أحادية تربين ثنائية الحلقة:

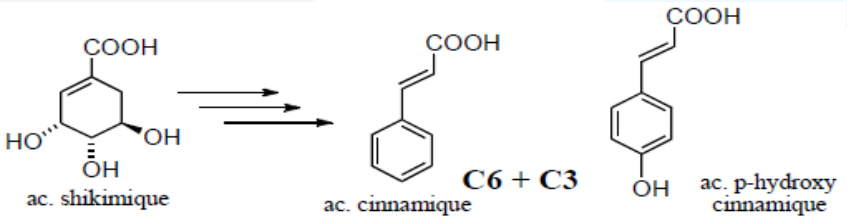


4) تشكيل التربين ونصف أو السيسكي تربين sesquiterpènes (C-15) بدءاً من FPP:



D. التكوين الحيوي للسلسلة العطرية "aromagenèse" (مشتقة من مركبات عطرية ناتجة عن الشيكيمات):

- = سلسلة فينيل بروبان: تكوين حمض باراهيدروكسي سيناميك، أهمها تلك المشتقة من الفنيل بروبان: هذه المركبات بالمجمل أقل شيوعا من التربينية، والتي تكون غالباً عبارة عن أليل وبروبينيل فينول -C6) C3)، تضمّ هذه الزمرة ألدهيدات وصفية لبعض الزيوت العطرية لنباتات الفصيلة الخيمية (يانسون، شمرة، بقدونس : أنيتول، ألدهيد اليانسون، أبيول، إيستراجول ....) ولنباتات أخرى لا تنتمي للفصيلة الخيمية مثل (قرنفل، جوز الطيب، حبق وقرفة: أوجينول، سافرول، ألدهيد القرفة).
- تتميز الزيوت العطرية المتضمنة على أحادية وسيسكي تربين بكونها **سائلة** تنجرف ببخار الماء ويُمكن الكشف عنها وتعيين ذاتيتها بطرق الكروماتوغرافيا الغازية، أو الطبقة الرقيقة باستخدام مُحل قليل القطبية: إيتير البيترول والإظهار مع حمض الكبريت المركّز بينما ثنائية وثلاثية التربين **لا تنحل** بالماء **وإنما** فقط بمحلاّت عضوية.



➢ ملاحظات عن تكوين الزيوت الأساسية:

- يُعد معقد جدا، مع ذلك يوجد بعض الثوابت العامة:

✧ معظم المكونات هي "تربينية: تحتوي فقط بعض الزيوت (القرفة والقرنفل) على الـ " عطريات aromatiques " في معظمها.

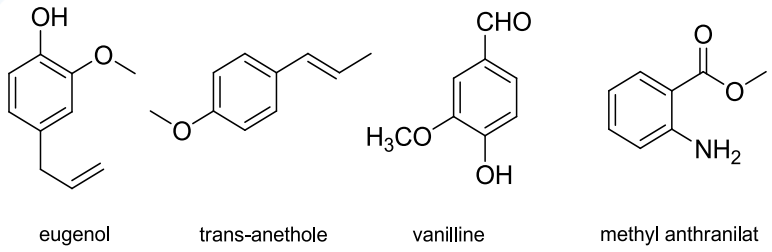
✧ يوجد لأجل ذات النوع النباتي، اختلافات كيميائية كبيرة: 6 سلالات عفوية من الزعتر في فرنسا، بحسب المكوّن الأعظمي: ثيمول، كارفاكرول، جرانيول، لينالول، تيربينول وثيانول. ومنهنا تأتي أهمية الأصل، في المواصفات.

✧ يهيمن واحد من العديد من المكونات (< 100)، مثال: جوهر اليانسون = الأنيتول يصل إلى 95 %.

✧ يتنوع تكوين الزيت العطري HE بشكل كبير اعتمادًا على البيئة، وزمن النمو النباتي، وزمن الجني خلال النهار: لا يمتلك HE في النعناع ذات التركيب حسب إذا كان قد تم جنيه في الصباح، عند الظهر أو المساء.

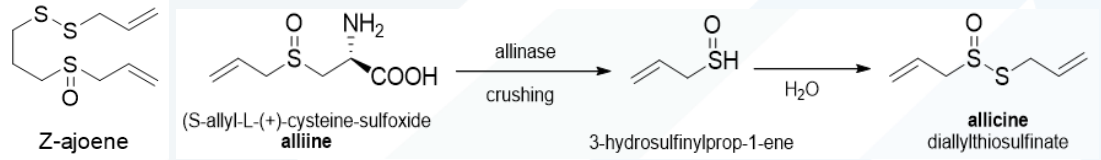
✧ يختلف أيضًا مع زمن الحفظ (تفاعلات التكثيف، تأثّر المواد الكيميائية بالضوء ..، لذا يجب حفظها بعبوات محكمة الإغلاق، بعيداً عن الضوء، لمدة سنة كحد أقصى.

- يُمكن تمييز مركبات عطرية من نمط **C6-C1** مثل: الفانيلين ، أو أنترانيلات الميتيل.



➢ **الزيوت العطرية الأخرى:** هي مركبات ناتجة عن تحوّل الجزيئات، المثال الأفضل عنها، تلك التي تُشارك في إعطاء الطعم المميز للفواكه يُذكر منها:

- المشتقة من تحطم الأحماض الدسمة: مشتقا ت حمض الياسمين ac. Jasmoniques و jasminlacton.
- المركبات المشتقة من تحطم التربينات: داماسينون damascenone الموجود في الورد والايرونات irones الوصفية لخلاصات أنواع السوسن Iris spp.
- مركبات أخرى: المركبات الآزوتية أو الكبريتية التي تُعطي الرائحة الوصفية للمنتجات المدخنة أو المحضرة بالشوي والقلي، بشكل عام هي نادرة الوجود في الزيوت العطرية.
- توجد المركبات الكبريتية طبيعياً على شكل غليكوزيدات في نباتات الفصيلة الملفوفية (الصيلبية)، كما توجد في الثوم بشكل أليين، الذي يتحول إلى أليسين عند هرس الثوم بفعل انزيم الأليناز، الأليسين خافض للشحوم وللكوليسترول، مركب كبريتي آخر موجود في الثوم: الأجوين تأثيره مضاد لتجمع الصفيحات الدموية، فعالية مضادة للفطور وللجراثيم.

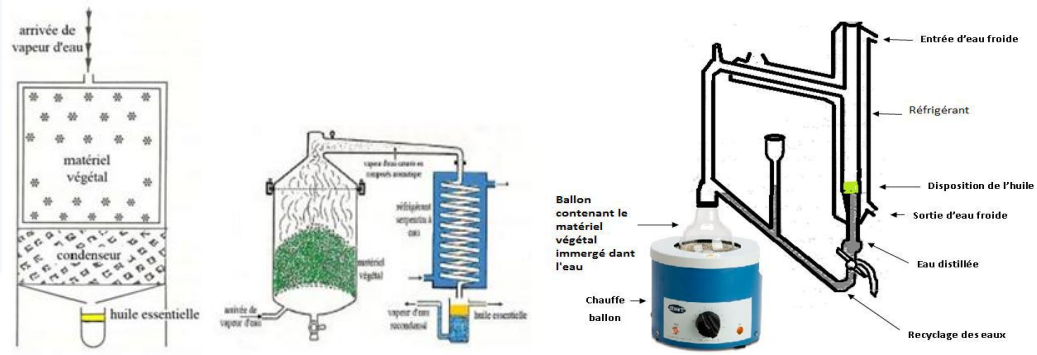


4. طرق الاستخلاص:

I. الزيوت العطرية:

a. بالجرف ببخار الماء:

- التقطير المائي البسيط hydrodistillation يقوم على الغمر المباشر للمادة النباتية (العقار كامل أو بشكل مقطّع) في وعاء يحتوي على الماء، ويُسخّن حتى الغليان، يتم تكثيف البخار الغير متجانس على سطح بارد، ثم يُفصل الزيت العطري اعتمادا على فرق الكثافة.
- التقطير بالبخار المشبع: لا توضع المادة النباتية في تماس مع الماء، حيث يتم ضخ البخار عبر الكتلة النباتية الموضوعة على أسطح مثقبة، ويُمكن العمل تحت ضغط مرتفع نسبيا.
- التوزع المائي hydrodiffusion: يقوم على دفع البخار بدرجات ضغط منخفضة عبر الكتلة النباتية من الأعلى باتجاه الأسفل، يختلف تركيب المنتج الحاصل بشكل بسيط عن المنتجات التي يُستحصل عليها بطرق أخرى كلاسيكية، ممّا يسمح بتوفير الوقت والطاقة.



b. بعصر قشور الليمونيات:

تُفصل قشور الثمار، ثمّ يُجمع محتوى الجيوب المفرزة التي تم تحطيمها بعمليات فيزيائية.

c. **الاستخلاص بالحلمهة الأنزيمية:**

تُعدّ خاصّة بالزيوت المتواجدة بشكل غليكوزيدات مثل: زيت الغار الكرزي *Prunus laurocerasus*، يوجد في أوراقه غليكوزيد كبريتي هو البروناز ين الذي يتحلمأ بواسطة انزيم البروناز يد prunaside ليُحرّر المركب الكبيرتي الطيار.

d. **طرق أخرى:** مثل التقطير المائي باستخدام الأمواج فوق الصوتية تحت الخلاء.

II. الخلاصات والراتنجات الزيتية:

- الاستخلاص بالمحلات، + الاستخلاص بالغازات الحرجة، + الاستخلاص باستخدام الزيوت والدسم: تتمتع المكونات العطرة للنباتات بانحلالية جيدة في الدسم، بالتقنية المسمّات "التعطير"يتم الاستخلاص بالانتشارعلى البارد للمكونات العطرية في الأجسام الدسمة.

5. رقابة النباتات العطرية والزيوت العطرية:

تتضمن فحص تشريحي ومجهري كلاسيكي، ويمكن إثبات وجود الزيوت العطرية بالملونات المناسبة، تشمل التجارب على النبات دراسة بواسطة (TLC) للزيوت العطرية المستخلصة.

a. **معايرة الزيوت العطرية:** هذه المعايرة تحقق بواسطة الجرف ببخار الماء في جهاز خاص موصّف بدقة في دساتير الأدوية، مع كل الشروط المخبرية التي تصف كتلة النبات، سرعة التقطير ومدته..الخ، تعتمد هذه الشروط على طبيعة وبنية النبات وعلى غناه بالزيت العطري.

b. **رقابة الزيوت العطرية:** دساتير الأدوية تصف العديد من التجارب :

- تقدير درجة الامتزاج بالإيتانول
- قياسات فيزيائية: قرينة الانكسار، درجة الدوران الضوئي، الكثافة النسبية، درجة التصلب.
- قياس قرينة الأحماضة، البحث عن الزيوت الدسمة، تحديد البقية الناتجة بعد التبخير.
- تطلب أيضاً دساتير الأدوية إجراء تحليل بتقنية كروماتوغرافية: تُعدّ كروماتوغرافيا الطور الغازي GC أهم التقنيات الموصى باستخدامها، لكن قد يتم اللجوء أحياناً لتقنية أكثر بساطة هي الطبقة الرقيقة (TLC).

c. **الكروماتوغرافيا في الطور الغازي Chromatographie des gaz:**

- تُعدّ الطريقة الأكثر ملائمة بسبب قابلية التطاير المتميّزة بها هذه المركبات،
- تتمتع بـ : سهولة التطبيق، زمن قصير للتحليل، موثوقية النتائج، إمكانية جعلها عملية آلية بشكل كامل.

d. **الكروماتوغرافيا السائلة:** تُعتبر قليلة الأهمية في حالة المكونات الطيارة، لكنها تُستعمل لفحص الزيوت العطرية المحتوية على مكونات غير طيارة (قشور الليمونيات، اللافندر).

6. الخصائص الدوائية Propriétés pharmacologiques:

I. الفعالية Efficacité:

- يجب الإشاره بدايةً أنّه يحدث أحياناًخلط بين فعالية الزيت العطري وفعالية النبات الذي اشتق منه الزيت، ليس ممكناًتطابق فعالية الزيت العطري والعقار إلا ببعض الحالات،مثلا: يمتلك زيت عطر إكليل الجبل فعالية مضادة للجراثيم،بينمايُستعمل منقوع النبات تقليدياً للمعالجة العرضية للاضطرابات الهضمية بسبب خصائصه الحالة للتشنج.

- يُمكنالقياس بسهولة للفعالية الحيوية والدوائية لمركب كيميائي وحيد ومعزول، لكن يصعب التحدث عن معطيات فارماكولوجية وحركية وإستقلاب لزيت عطري (هو مزيج معقد غالباً).

II. الخصائص الفارماكولوجية التي تُعزى لفعالية الزيوت العطرية:

تُعدّ مجموعة الخصائص التي تعزى (والمثبتة تجريبيا) إلى الزيوت العطرية والنباتات المحتوية عليها واسعة جدا، أهمها:

a. فعالية مطهرةEfficacité antiseptique:

ضد الجراثيم الممرضة المختلفة بما فيها المقاومة للصادات الحيوية، بعض الزيوت العطرية هي أيضا فعالة ضد الفطور المسبّبة للاصابات الفطرية، تُعد من بين الزيوت العطرية الأكثر فعالية، تلك في (القرفة، الزعتر، كبش القرنفل، الخزامى والأوكاليبتوس).

b. فعالية مخرّشة أو مهيجة Efficacité irritante:

خصائص مقشعة expectorantes،مدرات البول diurétiques:

- **خارجياً**: يُعدّ الزيت العطري في الصنوبر البحري من نمط الجوهر المهيج، ← يُؤدّي لزيادة دوران الأوعية الدقيقة، ← إحمرار، ← إحساس بالحرارة / تخدير موضعي خفيف، ← العديد من الأشكال الصيدلانية (مراهم، معاجين، كريمات أو مواد هلامية) محتواها الأساسي من الزيوت العطرية، المستعملة في تخفيف أو تسكين الآلام المفصلية والعضلية.
- **داخلياً**:
  - تعمل الزيوت العطرية عموماً، وفي الأوكاليبتوس والصنوبر (مثلاً) بالتهييج والتخريش في مستويات مختلفة: ← تحفيز الخلايا المخاطية وزيادة حركة الأهداب في ظهارة الرئة والقصبات الهوائية.
  - المستوى الكلوي: يتسبب الزيت العطري في العرعر بتوسع الأوعية الدموية ← الاحتقان ← تأثير مدر بولي (خطر: فعالية مهيجةكبيرة، بيلة دموية = لذا الاستخدام محدود).

c. خصائص حالة للتشنج spasmolytiques ومهدئ sedatives:

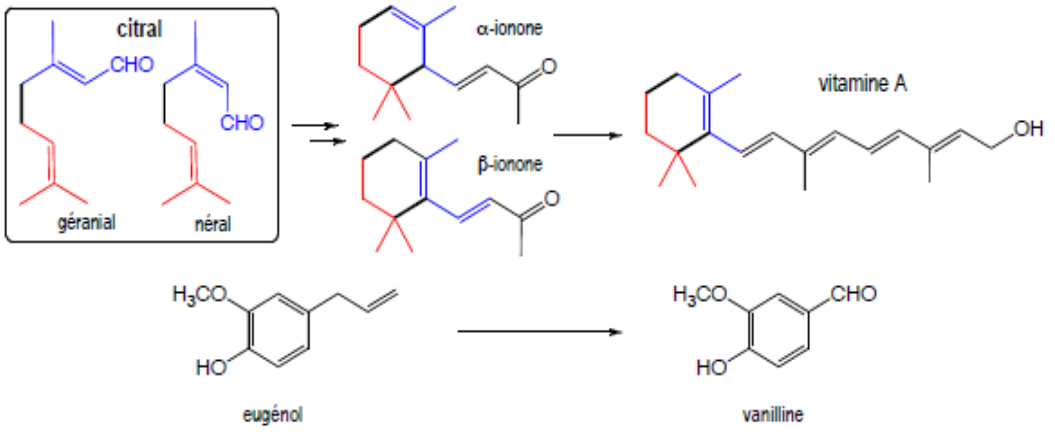
- يعمل الزيت العطري المحتوي أساساً الأنيتول anéthole (فصيلة خيمية: كزبرة، شمرا، يانسون أخضر) والزيت العطري في (النعناع، لويزة الليمون، الزعتر، البابونج، الحبق، القرنفل ...) على تقليل أو إيقاف التشنجات المعدية–المعوية gastro-intestinaux ويزيد الإفرازات المعدية ← فيُساعد على الهضم، ويُحسّناً عراض النوم والمشاكل النفسية الجسدية المختلفة (أرق، قلق...) المترافقة باضطرابات هضمية.
- لدى البعض حالة عصبية لاإرادية نشطة، يُعالج الزيت العطري في (الخزامى، لويزة الليمون أو المليسة): القلق، الأرق = علاجات عصبية خفيفة.

7. الإستعمال للزيوت العطرية وللنباتات الحاوية عليها:

I. في الصيدلة:

- لخصائصها الفيزيولوجية propriétés physiologiques
- مصدر المواد الخام Matières Premières :
  - السيترال Citral ← تركيب ألفا وبيتا – إيونون (طليعة أو سلف فيتامين A)

- الأوجينول ← الفانيلين



- تُستعمل غالباً هذه النباتات على طبيعتها، بشكل خاص لتحضير الشرابات (النعنع، مليسة، أزهار البرتقال، طرنجان)، وأيضا للحصول على الزيوت العطرية ذات التأثير الدوائي خاصةً في مجال المطهرات الخارجية.
- تلعب الزيوت العطرية دوراً هامّاً في تعطير الأشكال الدوائية المستعملة فموياً، وكسواغات.

II. في الصناعة:

تُعدّ صناعة العطور+ الصناعة التجميلية + قطاع منتجات الصحة: من أهم المجالات استهلاكاً للزيوت العطرية بالرغم من السعر المرتفع نسبياً للمنتجات الطبيعية (الذي قد أدّى إلى التوجه نحو المركبات الصنعية).

III. في الصناعات الغذائية :.....

➢ **اختلاف الزيوت الطيارة عن الزيوت الثابتة:**

الزيوت الطيارة: قابلة للتقطير من مصادرها الطبيعية، + ليست استرات غليسيرينية، + لاتتصبّن كالزيوت الثابتة مع القلويات + كيميائياً: تتضمّن كل التراكيب العضوية (كحولات، كيتونات، ألدهيدات، إسترات ... إلخ).

8. أمثلة العقاقير الحاوية على زيوت عطرية:

I. الفصيلة المغنولية Magnoliaceae (اليانسونية Illiciaceae):

1) اليانسون النجمي *Illicium verum* L. = *illicium anisatum* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** الثمار.

✓ **المادة الفعّالة:** محتوى كلّي للزيت العطري= (5-10%)، مكونهالرئيسي: الأنيتول (80-90%)، فيلاندرين، ليمونين، ألدهيد اليانسون، لينولول،تيربينول.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- مشهي ومنشط معدي، هاضم يمنع التخمرات المعوية، طارد غازات، مدر للبول، منشط القلب، توابل ومنكّه أطعمة، في معاجين الأسنان،الأنيتول سم عصبي مشده (←بلاهه).

- يُستخدم اليانسون الصيني بتصنيع حمض الشيكيميك (غير الفعّال ضد الفيروسات)، فيتم تحويل هذا الحمض، عدة مرات قبل أن يُصبح أوسيلتاميفير 4 فوسفات ®oseltamivir، وهو جزيء فعّال من عقار تاميفلو، خصائصه مضادةل أنفلونزا البشر، أيضاً لعلاج إنفلونزا الطيور والخنازير. لاتجري عملية التصنيع من عملية التقطير للحصول على الزيوت الأساسية، هذاا لاستخدام الصيدلاني لليانسون النجمي الصيني يتسبب بارتفاع سعره.
- ضروري فحص العقار الصيني لتميزه عن "اليانسون الياباني"السام للغاية: يحتوي على أنيساتين anisatine، لاكتون سيسكي تيربين المسؤول عن التهاب شديد في الكلى والمسالك البولية والجهاز الهضمي، والجهاز العصبي المركزي، لذا يجب توخي الحذر.

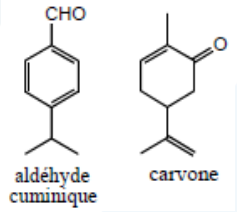
II. نباتات الفصيلة الخيمية Apiaceae (Ombellifereae =Umbelliferae):

1) اليانسون الأخضر *Pimpinella anisum* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار.
- ✓ **المادة الفعّالة:** محتوى كلّي للزيت العطري= 2-7 ٪، مكونه الأساسي: الأنيتول (80-95 %)، الايستراغول estragole وألدهيد اليانسون.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الزيت العطريمضاد للتشنج وموسع قصبي ومقشع،مضاد للجراثيم والفطور، طارد غازات،مدر للحليب له خصائص ايستروجينية عائدة للأنيتول.

2) الكراوية *Carum carvi* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري، مكوناته الأساسية: كارفون (S)-(+)-carvone(50-65 %)، ليمونين (R)-(+)-limonene (35-45%)، أنيتول.



- ✓ **التأثيروالإستعمال:** زيت عطري + خلاصة العقار: تأثيرهما منشط عطري، حال للتشنج ومضاد للجراثيم والفطور بالزجاج in vitro، استنشاق الكارفون يزيد الإفرازات القصبية ويُقلّل لزوجتها، تُستخدم الكروية كتوابل في الخبز، في الحلويات والمشروبات الكحولية.

3) الكمون *Cuminum cyminum* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري 2.5-4% (الدهيد الكمون aldéhyde cumminique).
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** منشط عطري، طارد للغازات، مطمث، توابل.

4) الشِّبِتُّ أو اليانسون العطر *Anethum graveolens* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري، مكوناته الأساسية: كارفون، ديهيدروكارفون وليمونين (R)-(+)-limonene.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**
  - أظهرت التجارب في الزجاج أنّ للزيت العطري فعالية مضادة للجراثيم وحالة للتشنج.

- يُستخدم العقار بالمعالجة العرضية للاضطرابات الهضمية (انتفاخ، بطئ الهضم، مغص)، مُفرّغ للصفراء ومحفّز للإطراح الكلوي للماء.

5) الكزبرة *Coriandrum sativum* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري، مكوناته الأساسية: لينالول (S)-(+)-linalol، كورياندرول coriandrol، بينين، مترافق بمشتقات أحادية التربين: كافور وجيرانيول، فلافونوئيدات: لوتولين luteolin، أبيجينين apigenin، V.A, V,B9, V.C, V.K.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مُثبت تجريبيا أن ثمار الكزبرة تخفض الكوليسرول (↓LDL ↑HDL)، + الزيت العطري: فعاليته مضادة للجراثيم والفطور، يُستعمل العقار تقليديا في المعالجة العرضية للاضطرابات الهضمية، علاج الحصاة الكلوية، بتحضير بعض المشروبات.

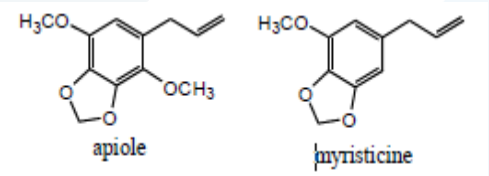
6) الشمرة الحلوة *Foeniculum vulgare - var.dulce*:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الثمار
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري مكوناته الأساسية: الأنيتول (50-60%)، ألدهيد اليانسون.

يحتوي نوع الشمرة المر *F. Var.amère* ذات المكونات في الحلوة + خلون تربيني:الفنشون).

- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الزيت العطري: مُشهّي ومنشط معدي،طارد للغازات،مضاد للجراثيم والفطور، ومضاد للتشنجات الهضمية، مقشع، أيضا له تأثيرات ايستروجينية.

7) البقدونس *petroselinum sativum* L.:



- ✓ **الجزء المستعمل:** جذور، أوراق، الثمار (غنية بالزيت العطري).
- ✓ **المادة الفعّالة:** مكوّن رئيسي للزيت العطري: الأبيول (ايثر فينولي)، ميريستيسين + مشتقات فلافونية.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الأبيول بكميات صغيرة مُطمّث، وكبيرة مُجهض (يُحرّض عضلات الرحم الملساء)، مدر.

8) حشيشة الملاك *Angelica (archangelica)*:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الجذور، الثمار.
- ✓ **المادة الفعّالة:** الزيت العطري، يحتوي عموماً مستوياعالية من التربين(خاصّة الجذور)، بما في ذلك ألفا بينين α-pinène، بيتا فلاندرين β-phellandrene، سيكلوبينتاديكانوليد cyclopentadécanolide (رغم نسبتة القليلة <1% بالجذور، <0,5% بالبذور يبقى الأهم مسؤول بشكل أساسي عن الرائحة العطرية)، بيّنت الدراسات وجود أكثر من ثمانين مركباً عطرياً مختلفاً + كومارينات وفوركومارينات (أرشانجيليسين archangélicine،2′-angéloyl-3′-isovaléryle، بيرغابتين bergaptène، ....).
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مضادة للتشنج، طاردة للغازات، الجذور فاتحة الشهية، تُستحدم في الأطعمة وفي الطهي مثل المربى والعجة...

III. نباتات الفصيلة النجمية Asteraceae (المركبة Composees):

1) الشيح الخرساني *Artemisia cina* L.:

- **الجزء المستعمل:** الرؤيسات أو القمم الزهرية
- **المادة الفعّالة:** زيوت عطرية (سينيؤل وتربيول)، لاكتونات تربينية (السانتونين 2-3%).
- **التأثير والإستعمال الدوائي:** طارد للديدان (السانتونين: حيات البطن، الحرقص)، سام يُسبّب إقياءات وإسهالات واضطرابات هضمية.

2) شيح ابن سينا (الأفسنتين) *Artemisia absinthum* L.:

- **الجزء المستعمل:** الأوراق والقمم المزهرة.
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري، مكونه الأعظمي هو التيون من نمط ألفا وبيتا (α, β) thuyones .
- **التأثير والإستعمال الدوائي:** تأثير الزيت العطري مطهر، يُستعمل العقار تقليديا كطارد للديان، وجد أنّه يُحفّز الافرازات المعدية والصفراوية.

3) الشيح الدارج (البعيثران، حبق الراعي) *Artemisia vulgaris* L.:

- **الجزء المستعمل:** الأوراق والقمم المزهرة.
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري، تركيبه متغير بشدة مكونه الرئيسي: كافور، بورنيول، فولغارول، وتيون بكميات قليلة.
- **التأثير والإستعمال الدوائي:** يُستعمل العقار تقليديا كمحفز للشهية، في آلام الطمث .

4) البابونج الألماني *Chamomilla recutita* L.=*Matricaria recutita* L.:

- **الجزء المستعمل:** الأزهار.
- **المادة الفعّالة:** أحاديات تربين ونصف لاكتونية (ماتريسين وماتريكارين)، مواد لعابية، كومارينات،فلافونوئيدات، حموض فينولية + الزيت العطري30-50%، لونه الأزرق يعود لمحتوى الكامازولين الهام الذي يتشكل من تحطم مركب لاكتوني سيسكي تربيني (ماتريسين).
- **التأثير والإستعمال الدوائي:**الزيت العطري تأثيره ضعيف مضاد للجراثيم والبكتريا، وجد له تأثير مضاد للقرحة الهضمية،معروف أن للبابونج خصائص مضادة للإلتهاب تعود غالباً لمركب الكمازولينchamazuline ، يتمتع أيضا بخصائص مضادة للتشنج.

IV. نباتات الفصيلة الشفوية(Lamiaceae (Labiatae:

1) الحبق (الريحان المقدس) *Ocimum basilicum* L.:

- **الجزء المستعمل:** الأوراق.
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري، مكونه الأساسي هو الإيستراجول estragol (65 – 80 %)، + كميات قليلة من (السينيول cineol– الفنشول fenchol– اللينالول linalool).
- **التأثير والإستعمال الدوائي:**

أظهرت الدراسات البحثية ان الزيت العطري: له خصائص مضادة للفطريات وضدالحشرات، بما في ذلك السمية المحتملة للبعوض، تُستخدم الأوراق في طهي الأطعمة، والبذور في تحضير المشروبات والحلويات الآسيوية.

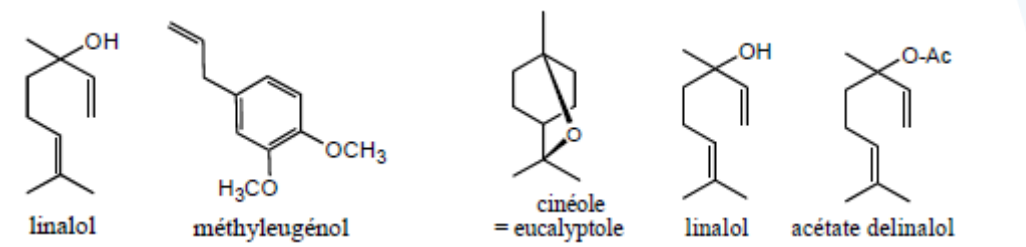
هناك أنماط أخرى من الحبق يكون فيها اللينالول هو المركب الأساسي في الزيت العطري.

2) الزوفاء *Hyssopus officinalis* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق والقمم المزهرة.
- ✓ **المادة الفعّالة:** حموض فينولية، فلافونوئيدات، زيت عطري، تركيبه متغير بشدة لكن المركب الثابت في كل الأنواع المزروعة هو البينوكارفون
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** تأثر مطهر للزيت العطري، مدرّة، يُستعمل بهار عطري وفي الطهي ...

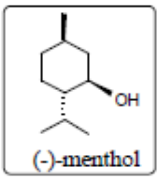
3) الخزامى الحقيقية (اللافندر) *Lavandula Officinalis* = *Lavandula angustifolia* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** القمم المزهرة.
- ✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري (0.5-1%) تؤثر عوامل مختلفة على تركيبه، وتبقى مكوناته الأساسيه: اللينالول linalol(25-38%)، جيرانيول، بورنيول، أسيتات اللينالول (25-45%)، سينئيول، ميتيل أوجينول، مشتقات كومارينية وتربينية، فلافونوئيدات، حمض اكليل الجبل.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الزيت العطري:مطهر وملئم للجروح، مضادة للجراثيم والفطور متوسطة الشدة، مفرغة للصفراء ومضادة للتشنج، تأثيره الرئيسي: الفعل المثبط للجملة العصبية المركزية والمضاد للاختلاج.



4) النعناع *Mentha x piperita* = *M. aquatica* L. et *M. spicata* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق.
- ✓ **المادة الفعّالة:** أصبح تصنيف النعناع صعبا جدا لوجود العديد من الهجائن، تحتوي:



- ثلاثيات تربين، +كاروتينوئيدات، +فلافونات، +حموض فينولية (حمض اكليل الجبل)،
- + زيت اعطري، يتغير تركيبه تبعا لعوامل عديدة داخلية وخارجية (شروط زراعية، تغيرات المناخ، وقت الجمع)، مكونه الرئيسي: **المنتول** (-) menthol (> 44%)، يكون مترافق بنسبة أقل من المنتون (15-32%) وأسيتات المنتيل والمنتوفورانون.

- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** للزيت العطري تأثير حال للتشنج، مضاد للبكتيريا ومضاد للأكسدة، يستعمل المنتول منذ وقت طويل في حالات احتقان الأنف، تأثيره إيجابي على التشنج القصبي.

5) المريمية *Salvia officinalis* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق.

المادة الفعّالة: زيت عطري مكونه الأساسي: الكافور، سينيول، بورنيول، لينالول، ألفا وبيتا تيون + مواد عفصية ومرة.

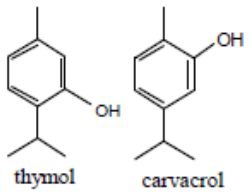
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- التهاب الرئتين والكبد والصفراء، مضاد اسهال وتعرق، منشط، مقوي عصبي، غراغر التهاب الفم والقلاع، غسولات لسقوط الجلد،لاضطرابات الهضمية.
- مغلي لحالات العقم، مقوي ذاكرة، مضاد للسمنة والروماتيزم وللسيلان الأبيضالمهبلي.

6) الزعتر *Thymus vulgaris* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق والأزهار.

✓ **المادة الفعّالة:** محتوى كلّي للزيت العطري أكبر من(1,5% <)، تختلف النسبة حسب النمط الكيميائي، غنى بالمركبات الفينولية مكونه الأساسي: تيمول وكارفاكرول + باراسيمين، لينالول، بورنيول، مشتقات فلافونية (ليتولين)، حموض فينولية مشتقة منحمض هيدروكسي القرفة hydroxycinnamique (حمض القهوة +حمض اكليل الجبل).



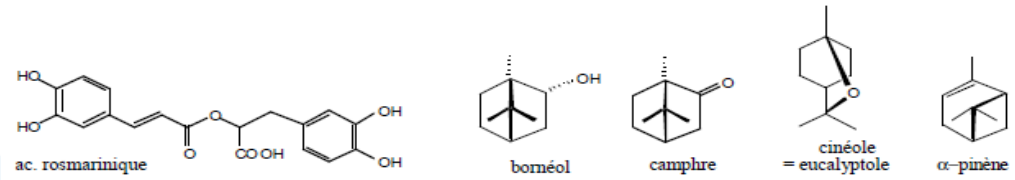
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الزيت العطري مضادة للبكتريا والجراثيم والفيروسات (مطهّر)، مضاد للسعال والتشنج، طارد غازات،طارد ديدان.

7) اكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** النهايات المزهرة.

✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري (بورنيول، سينيئيول 15-30%، كامفين15-25%، ألفا بينين30%)، + أحماض فينولية أهمّها (حمض اكليل الجبل)، + مركب لاكتوني (كارنوزول).

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مفرّغ ومفرز للصفراء (حمض اكليل الجبل)، منشط عطري، خارجياً: ملئم ومطهر يُشفي ويُحفّز فروة الرأس.



V. الفصيلة الزنجبيلية Zingibiraceae:

1) الزنجبيل *zingiber officinalis* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذمور

✓ **المادة الفعّالة:** عطر الزنجبيل أهم مكوناته الجنجيرول (غير طيار)، خلون (زنجيرون).

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** منشط ومشهي معدي، طارد للغازات، مضاد للالتهاب والاقياء، توابل.

2) الخولنجان *Alpinia galanga L.*:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذامير

- **المادة الفعّالة:** فلافونول: غالانجين flavonol galangine، + زيت يُعرف بـ غالانجول galangol، الذي ينتج عند التقطير التجزيئي، يتكوّن من: سينيئول، بينين، وأوجينول.
- **التأثير والإستعمال:** يُستعمل كدواء شعبي لنزلات البرد والتهاب الحلق، ثبت أن للجذمور نشاط مضاد للملاريا ضعيف في الفئران.

3) الورس (الكركم) *Curcuma longa* L.:

- **الجزء المستعمل:** الجذامير

المادة الفعّالة: زيت عطري بمحتوى كلّي 4-5% أهم مكوناته (فلاندرين، سينيئول، بورنيول، ترميرون) + مواد ملونة صفراء ثنائية الخلون (الكركمين curcumine).

- **التأثير والإستعمال الدوائي:** مفرّغ للصفراء في أمراض الكبد، مشّهي ومقوي معدي، مواد ملونة وتوابل، يتحوّل الكركمين إلى اللون الأحمر بوسط قلوي.

4) الهال *Elettaria cardamomum* L.:

- **الحزء المستعمل:** الثمار (بذور + قشور).
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري طيار بمحتوى كلّي 3-7 % (بذور: 4-9 % + قشور الثمرة: 0,5-1%، أهمّ مكوناته: تربينول، سينيئول (= أوكاليبتول)، بورينول.
- **التأثير والإستعمال الدوائي:** مشهي ومنشط معدي، طارد غازات، معطر للمعجنات والمأكولات

VI. الفصيلة الأيكريةAraceae:

1) الأيكر الحقيقي (عود الأيكر) *Acorus calamus* L.:

- **الجزء المستعمل:** الجذمور (تنتفخ بتماس الماء لتأخذ قواماً اسفنجيا).
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري 1-4%، تختلف مكوناته حسب المنشأ الجغرافي، نوع وعمر النبات، المناخ، أهمّها: (الأزارون beta-asarone(%75)، alpha-asarone، ألدهيد آزاريليك aldéhyde asarylique، أوجينول، سيسكي تربين) +غليكوزيد الأكورين + قلويد (غرامين).
- **التأثير والإستعمال الدوائي:**

منشط ومشهي معدي، لعلاج اضطرابات الجهاز الهضمي والألم، مدر.

كان الأيكر عنصراً تجارياً بالعديد من الثقافات لعدة قرون، واستخدم طبياً لمجموعة من أمراض الجهاز الهضمي وعلاج الألم، مهمّاً بصناعة العطور.

VII. الفصيلة الطيبيةMyristicaceae:

1) جوزالطيب *Myristica Fragrans* L.:

- **الجزء المستعمل:** البذور القاسية (اللوزة)
- **المادة الفعّالة:** زيت عطري أهم مكوناته: بينين، كامفين، بورنيول، جيرانيول، أوجينول، سافرول) + ميريستيسين+ غليسيريد ثلاثي لحمض جوز الطيب: ميريستين
- **التأثير والإستعمال الدوائي:** منشط عطري، مطهر، فاتح شهية، طارد للغازات، منوّم ومخبّل بجرعات كبيرة، مسهل للولادة (ميريستيسين)، أشكال صيدلانية (غوالةغاروس، وفيورافانتي).

VIII. الفصيلةالزيزفونية Tiliaceae:

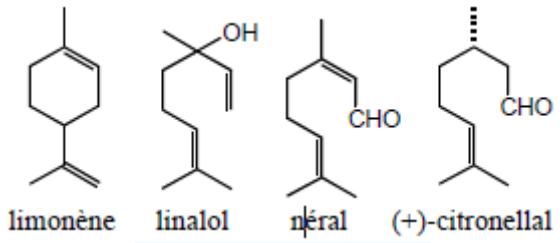
2) الزيزفون *Tilia cordata* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** القمم المزهرة والقنابات
- ✓ **المادة الفعّالة:** مواد لعابية، زيت عطري (الفارنزول)
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** خواص صدرية ومسكنة خفيفة للجملة، العصبية المركزية والشقيقة،مطرية وملينة، تُستعمل الأزهار كمسكّن في حمامات الأطفال.

IX. الفصيلة السذابية Rutaceae:

1) النارنج *Citrus aurantium* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** أوراق، أزهار، ثمار، قشور.
- ✓ **المادة الفعّالة:** محتوى كلّي للزيت العطري= أكبر من 2%<، أهم مكوناته (ليمونين limonene- (+)، لينالول linalol- (+) وأسيتات اللينالول، نيرول، انترانيلات الميتيل)، بكتين (حمض الليمون، حمض الماليك)، غليكوزيد فلافوني: هيسبيرودوزيد hespéridoside، تصل نسبة الليمونين في قشور ثمار نوع النارنج الحلو إلى (95%).



- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**مطهر داخليوخارجي للمجاري البولية والتنفسية، مهدئ حفيف (أوراق)، مضاد تشنج ومعطر جروعات (أزهار)، صبغة وشراب النارنج الدستوري (القشور)، مدر.

X. الفصيلة الغارية Lauraceae:

1) قرفة سيلانية *Cinnamomum zeylanicum* =*Cinnamomum verum* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** قشور الساق.

المادة الفعّالة: زيت عطري، مكوناته الأساسية مشتقات الفينيل بروبان: ألدهيد القرفة cinnamaldéhyde 70 - 80 %، أوجينول 10%، أسيتات السيناميل acétate de cinnamyle، + عفصيات 3-4% (كاسيوزيد أو سناموزيد)

- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مقوي ومنشط عطري، مطهر للجهاز التنفسي والبولي، طارد للغازات، في تركيب معاجين الأسنان، + مضاد للاسهال (عفصية).

2) الغار النبيل *Laurus nobilis*:

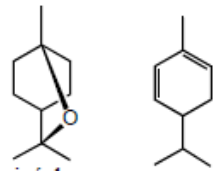
- ✓ **الجزء المستعمل:** الاوراق، الثمار.
- ✓ **المادة الفعّالة:** مواد عفصية، زيت عطري، مكونه الأساسي السينيول (25 -60 %)، جيرانول، لينالول، اوجينول.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**منبه هضميومقوي معدي، مطهر للجهاز التنفسي والبولي، مضاد روماتيزم وتخفيف الألم الرثوي،توابل، مبيد حشري ضعيف.

3) كافور اليابان *Cinnamomum camphora = Camphora officinarum*:

- ✓ **الجزء المستعمل**: الخشب (جذع الشجرة)
- ✓ **المادة الفعّالة**: محتوي كلي للزيت العطري 2-3% = عطر الكافور، مكوناته الأساسية: عطر أبيض (كامفين، بينين، سيمين)، + عطر أحمر (سافرول safrole ، تربينول)، + عطر أزرق (سيسكي تربين)، ألدهيد القرفة.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي**: يُحسّن ويُنشّط للقلب والتنفس مضاد للأزمات القلبية الحادة كدواء سريع، مطهر رئوي، خارجياً: مضاد للتعفن ومحمّر للجلد.

XI. الفصيلة اللآسية Myrtaceae:

1) الأوكاليبتوس *Eucalyptus globules* L.:

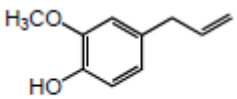


cinéole = eucalyptole phéllandrène

- ✓ **الجزء المستعمل**: الأوراق
- ✓ **المادة الفعّالة**: محتوي كلي للزيت العطري = 5-35%، مكوّنه الرئيسي (8,1- سينيول cineol =اوكاليبتول eucalyptole(70-80 %) +فيلاندرين phéllandrène)، فلافونوئيدات(أوكاليبتين eucalyptine).
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي**: مدر (أوكاليبتين)، مطهر بلسمي لمعالجة أمراضالجهاز التنفسي والجهاز البولي والتناسلي (الأوكاليبتول).

2) القرنفل (L.) *Eugenia caryophyllata = Syzygium aromaticum*:

- ✓ **الجزء المستعمل**: البراعم الزهرية (مسمار القرنفل).
- ✓ **المادة الفعّالة**: محتوى كلّي للزيت العطري (15-20%)، مكونه الرئيسي الأوجينول ((70-85%)) هو أكثف من الماء، + أسيتيل أوجينول، فينيل أميل سيتون، +... عشرات من المركبات التربينية)

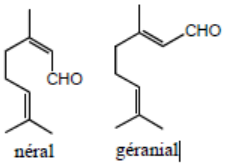


eugénol

- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي**: منشط عطري، مطهر وقاتل للجراثيم والحشرات، مسكن ألم ومطهر للأسنان.

XII. الفصيلة اللويزية Verbenaceae:

اللويزة العطرة *Verveine odorante* ، ليبيا سيتريودورا *Lippia citriodora*:



néral géranial

الأوراق: تحتوي على زيت عطريمكونه الرئيسي: سيترال Citral: (> 0,4%)، نيرال، جيرانيال.

4. العقاقير الحاوية على الراتنجات الزيتية

Les drogues à Oléo-résines

I. عموميات:

a. تعريف:

- ✓ **الراتنجات الزيتية** Oléo-résines: منتجات ذات قوام لين أو شبه سائل، مزائج من الزيت العطري والراتنجات (تربنتينات، "بلسم" كندا).
- ✓ **الراتنجات الصمغية** gommo-oleoresins: الإفرازات الراتينجية، + الصمغ (البخور أو اللبان Encens = اللبان oliban، المرصافي *Commiphora myrrha* = *Commiphora abyssinica* // الفصيلة البخورية أو اللبانية Burseraceae،...)، تُستخدم لخواصها البلسمية، وبصناعة العطور.
- ✓ **البلاسم (تولو):** راتنجات زيتية خاصة (وجود مكونات البنزوئيك والسيناميك).
- ✓ **الراتنجات résines:** بقايا التقطير للراتنجات الزيتية الطبيعية (الجزء غير الطيار): راتنج القنب، والجلاب Jalap عقار مسهّل من نوع *Ipomoea purge* // الفصيلة المحمودية Convolvulaceae.

b. الحالة الطبيعية:

- ✓ **الراتنجات الزيتة:** مصدرها الصنوبريات + ثنائيات الفلقة: كالفصيلة البلاذرية Anacardiaceae (صمغ الفستق)، اللبانيات Burseraceae (صابونية مانيلا)، مُجنحية الثمر Dipterocarpaceae (الغورجوم = gurjum *Dipterocarpus Turbinatus*: المثبتات في العطور = guiazulene).
- ✓ **الراتنجات الصمغية:** توجد في فصائل اللبانيات والخيمية، - التربنتين: مصدره خاص بالصنوبريات.
- ✓ **الإستعمال:** في المجال الصيدلاني، والصناعي.

II. أمثلة أهم العقاقير ذات الراتنجات الزيتية:

توجد في أهم نباتات عريانات البذور للفصيلة الصنوبرية (الصنوبر البحري، براعم الصنوبر الحراجي)، والسروية (السرو، الأبهل، العرعر الشائع والكاد).

A. الفصيلة الصنوبرية Abietaceae (Pinaceae):

1) الصنوبر البحري *pinus maritime* L. = *pinus pinaster* L.:

- ✓ **الجزء المستعمل:** جذع الشجرة (اللحاء)
  - يتم جني المادة الراتنجية الخام باجراء عملية الفصد Gemmage :
  - فصد عادي (إحداث شق طوليفي لحاء قشرة الشجرة ووضع وعاء تحت الجرح لاحتواء المفرز الطبيعي الراتنجي)، أو فصد محرّض (ارذاذ الجرح الخفيف للحاء بمحلول حمض كبريت مُمدّد، يحدث احتراق للأنسجة اللحائية، فتُحرّض على مقاومة الاحتراق بإفراز كمية كبيرة من المفرز الطبيعي)، وفصد مميت (يهدف لإنتاج ماتبقى من المفرز).

✓ **المادة الفعّالة:**

- تتميّز أنواع الفصيلة وخاصّةً الصنوبر البحري وبراعم الصنوبر (أوالحراجي) بأنّها مصدر أساسي لتربينات أحادية (فحوم هيدروجينية)، مكوّنها الرئيسي هو التربنتين الطبّي + القلفونة النباتي (حموض ثنائية التربين، أغوال أحادية التربين والنصف وثنائية التربين) + القطران النباتي.
- يُعدّ مفرز طبيعي (كتلة كثيفة تشبه العسل، بنية مصفرّة، عكرة)، يُنقى المفرز بترشيحه أو بصهره على حمام مائي بوعاء من الخزف، ثم يترك لينفصل بالإبانة تعرف بـ Térébenthinage في دستور الأدوية الفرنسي. ينفصل المفرز الطبيعي إلى:
  - طبقة **علوية** من **التربنتين** النقي أو الطبّي: صفراء شفافة برائحة قوية، وطعم مر (عطر التربنتين:أهمّها ألفا وبيتا بينين، نيوبينين، ليمونين).
  - طبقة **سفلية** من **الراتنج**: قوامها مبلّور، رمادي مُبيضّ (القلفونة: حموض راتنجية)، يُستحصل عليها بالتسخين (160-180مْ) للخلاصة المتبقية بعد التقطير للتخلص من الماء، تّرشّح وهي ساخنة وتُصب بقوالب خاصة وتترك لتتجمد فتعطي القلفونة الطبية.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- **عطر التربنتين الطبي:** محمّر ومنفط للجلد بأمراض الرثية والآلام العصبية، مقشع ومطهر للمجاري التنفسية والبولية، وكمادة مضادة للتسمم بالفوسفور، يُستعمل بالطب البيطري.
- **القلفونة:** تُستخدم بتحضير الضمادات الطبية (لخواصها اللاصقة) وكثيراً في صناعة الصوابين الراتنجية (لخواصها بزيادة رغوة الصابون) وفي تحضير حبر الطباعة.

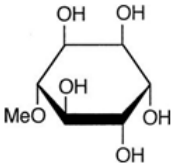
2) براعم الصنوبر الحراجي *Pinus sylvestris* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** البراعم + جذع الشجرة (خشب).

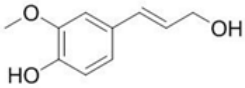
✓ **المادة الفعّالة:**

- الزيت عطري: (بينيتول، فحوم هيدروجينية)، مواد فينولية (غاياكول، بيروكاتشول، فورفورال، كريزول)، خلون، الدهيد، حموض راتنجية،كونفيروزيد (الكونيفيرول).
- القطران النباتي:
  - ينتج عن تقطير الأخشاب، إما بطريقة السيلان (حرق بطيئ) أو التقطير (ببخار الماء).
  - يتميّز بكونه: سائل لزج، بني مسود، كثيف، طعم حار، لا يذوب بالماء، بل يذوب بالغول والإيتر والزيوت، تفاعله حمضي درجة غليانه (87 مْ)، يلتهب بالتسخين لأكثر من (105 مْ)، يظهر بالفحص المجهري وجود بلورات البيروكاتشول.
  - يحتوي القطران النباتي على المكونات الكيميائية التالية:
    - ✧ مركبات فينولية (الفعّالة): غاياكول Gaiacol، فورفورال Furforal، كريزول Cresol، بيروكاتشول
    - ✧ حموض راتنيجة AC. Abiétique، حموض عضوية (حمض النمل، حمض الخل، حمض الغاليريان)، + ميتانول، نفتالين، خلون، ألدهيد.

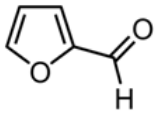
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مطهر للمجاري البولية والتنفسية (يعدّل المفرزات القصبية)، خواص بلسمية، مدرة، علاج الآفات الجلدية والأكزيما المزمنة والأمراض الطفيلية.



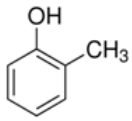
Pinitol



Coniférol



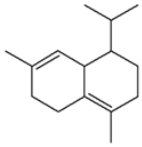
Furfural

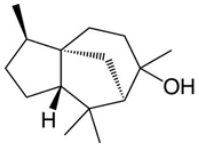


o-CRESOL

B. الفصيلة السروية Cupressaceae:

1) السرو *Cupressus Sempervirences*:


cadinéne



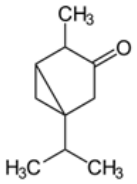
Cédrol

✓ **الجزء المستعمل :** المخاريط الكروية المؤنثةقبل تمام النضج

✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري:(بينين، كامفين، كادنين)،غول تربيني(سيدرول)+ مواد عفصية.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** قابضة، موقفة للنزوف (الرحمية البواسير والدوالي) ومضادة للإسهال + مضاد للتشنج والسعال (الأعضاء الإنتهائية الغنية بالبينين والكامفين والسيدرول).

2) العفصة *Thya occidentalis* L.:



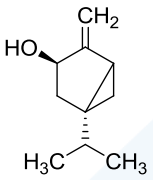
Thuyone

✓ **الجزء المستعمل:** الأغصان

✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري1% (توبون، فنشون، بينين، بورنيول) + مواد عفصية 5% + مشتقات فلافونية.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** قابضة، موقفة للنزوف،مطمثة(توبون)،العطربمقدار كبير سم عصبي.

3) الأبهل *Juniperus Sabina* L.:



sabinol

✓ **الجزء المستعمل:** الأغصان الفتية

✓ **المادة الفعّالة:** عطر الأبهل: فحوم هيدروجينية (بينين، سابينين، كادينين)،أغوال (السابينول ، تربينول، جيرانيول، سترونيللول)+ مواد عفصية،أسترات حمض الأبهل.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** الزيت العطري: مطهر،للسابينول دورمطمث(قليلة ومجهض(كبيرة)، يمكن كشفه بالبول حيث يطرح على شكل sabinoglycuronic،تأثيره مخرش شديد بالاستعمال الموضعي أو الفم ويُسبّب نزوف في الجهاز الهضمي والبولي والتناسلي، قابضه.

4) العرعر *Juniperus communis* L.:

✓ **الجزء المستعمل:** الثمار (المخاريط المؤنّثة)

✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري: بينين(ثمار فتية)، كامفين، كادينين (ثمار ناضجة)، مواد مرة (جونيبيرين)،مواد راتينجية، صمغية.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مدر، مقوي، مشهي وهاضم، مطهر قوي للجهاز البولي، التهاب المثانة ويستخدم داخليا وخارجيا في علاج التهاب المفاصل المزمن والنقرس.

5. العقاقير الحاوية على الإيريدوئيدات

Les drogues à Iridoïdes

I. التعريف:

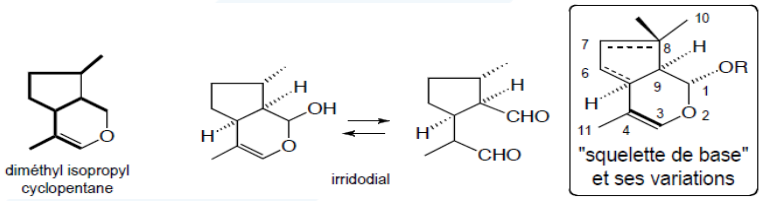
توجد بعدّة نباتات طبيّة وبعض الحيوانات، هي أحاديات تربين، تُستخدم غالبا كوسائط بالتركيب الحيوي للقلويات، كيميائياً: تتكون الإيريدوئيدات من سيكلوبنتان cyclopentane مُندمج بحلقة بها 6 ذرات إحداها الأكسجين، يؤدي فتح السيكلوبنتان لعائلة سيكو إيريديوئيدات séco-iridoïdes، المرتبطة غالبًا ببقايا الغليكوز.

II. الحالة الطبيعية - التوزيع:

- توجد عند بعض الحشرات (النمل الأسترالي: Iridomirmex، منها أتت التسمية).
- تنتشر على نطاق واسع عند النباتات الطبية. **أهم** الفصائل الغنية بالغليكوزيدات الإيريدوئيدية هي: الزيتونية Oleaceae، الكشلية Loganiaceae، الدفلية Apocynaceae، الفوبيّة Rubiaceae (جويسئة عطرة أو غاليون عطر *Asperula odorata*)، إضافة إلى الخلنجية Ericaceae، الجنثيانية Gentianaceae، اللويزية Verbenaceae، الشفوية Lamiaceae، الحملية Plantaginaceae، الخنازيرية (الغدبية) Scrophulariaceae، الناردينية Valerianaceae و الإطريفلية Menyanthaceae.

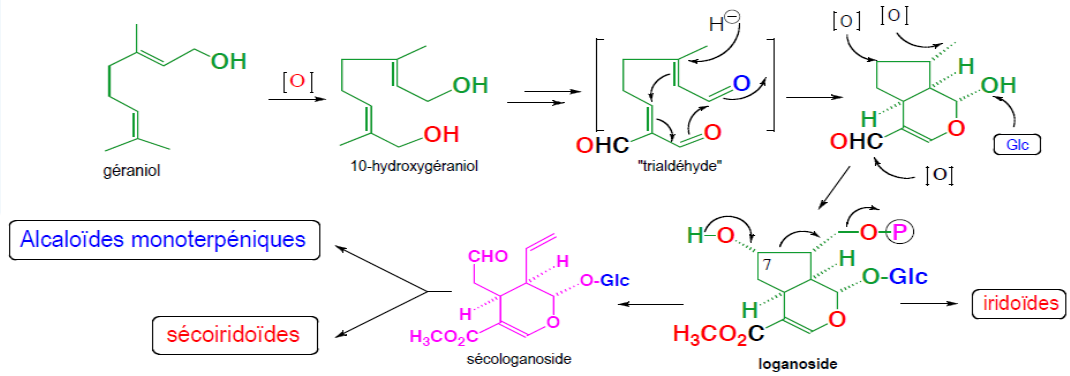
III. البنية أو الهيكل الأساسي واختلافاته:

دي ميتيل ايزوبروبيل سيكلوبنتان، ايريدوديال (إيريدوئيد بفتح السيكلوبنتان يُعطي ↔ سيكو إيريدوئيدات وبالعكس).



IV. نشوء حيوي:

- يتم بدءاً من الجيرانيول (هدركسلة) ← 10- هيدروكسي جيرانيول 10-hydroxygéraniol ← ← يتشكل **اللوغانوزيد** loganoside الذي يُعطي: ← إمّا إيريدوئيدات حقيقية، أو يتحلقن إلى سيكولوغانوزيدات sécologanoside ← (سيكوإيريدوئيات sécologanosides + أو قلويدات أحادية التربين):



- **تكمن أهمية السيكولوغانوزيد** أنّه يُشكّل ← محور أو نقطة تفرّع للنشوء الحيوي، كطليعة لعدة فئات قلويدية.

V. التوصيف والاختبارات: يتم الكشف عن الإيروئيدات ومعاريتها باستخدام:

- **طيف الأشعة فوق البنفسجية** Spectre U.V.
- **طيف الأشعة تحت الحمراء** I.R.
- **التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي** RMN
- **التفاعلات اللونية:** يحصل اسوداد طبيعي، + كاشف تريم TRIM وهيل HILL = محلول من $CuSO_4$ في حمض HCl المخفف: ← aucubine (أزرق)، harpagide (أحمر- أرجواني)
- **الاستخلاص**: قابله للذوبان بالمذيبات القطبية، كما بالنسبة للغليكوزيدات، يتم استخلاصها باستخدام MeOH الساخن/ مسحوق، تتبخر حتى الجفاف، بقايا في الماء الساخن / كلوروفورم $CHCl_3$ ثم خلاّت الإيتيل AcOEt. يتم تحلّلها بسهولة شديدة بواسطة حمض الكلور HCl وبيتا غليكوزيداز (هشة للغاية)، بوجود الأمونيا، فإنها تُعطي ناتج صنعي artéfacts = "قلويدات" كاذبة (الجنتيانين gentianine).
- **المعايرة**: باستخدام الـ HPLC.

VI. التأثير والإستعمال الدوائي:

- استعملت بالعديد من العلاجات الشعبية: المقويات المرة ، المهدئات، ...
- تمتلك الإيريدوئيدات بالعقار الطبيعي أو بشكل خلاصات أو المعزولة والمنقاة عدّة خصائص علاجية متنوعة:
  - مسكنات Sédatifs للجملة العصبية المركزية S.N.C. (فاليريان ← لاعتلال الأعصاب allopathy).
  - للقلب والأوعية الدموية: مضادات الأكسدة الخافضة للضغط Hypotensifs-antioxydants (الزيتون: أوليوبروزيد oleuropeoside ← العلاج النباتي phytothérapie)، ولسكر الدم.
  - مضادة للروماتيزم Antirhumatismaux (هارباغوفيتون harpagophyton ← علاج بالنباتات).
  - ملينات Laxatifs (في الكروية = Globularia alypum/ فصيلة الكرويات Globulariaceae أو الحملية Plantaginaceae).
  - مقويات مرة Toniques amers للجهاز المناعي (الجنثيانا الأصفر ← غذائية).
  - مضادة لأمرض الكبد، مفرّغة للصفراء، مطهره ومضادة لـ : إلتهابات، طفرات، تشنج، فيروسات، وللأورام.

VII. أمثلة عن العقاقير ذات الإيريدوئيدات:

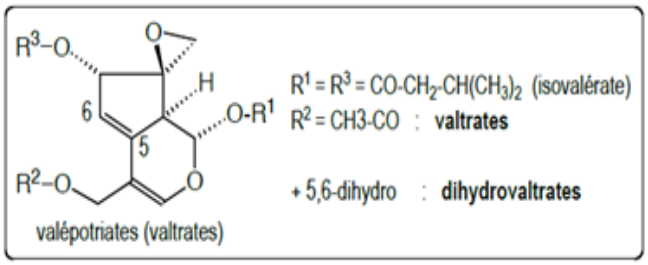
1) الكروية *Globularia alypum L.* // فصيلة الكرويات Globulariaceae أو الحملية Plantaginaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، تتضمّن غليكوزيدات إيريدوئيدية، كولين، ستيرولات، عفصيات، لعابية، // تأثيرها ملينة ومهدّئه للألم،

Globularia alypum) شائع جدًا في جنوب فرنسا، أتى الإسم من اللاتينية Alypon ("الذي يُهدّئ الألم")).

2) الناردين المخزني أو حشيشة القطة (الفاليريان) *Valeriana officinalis L.* // الفصيلة الناردينية أو الفاليرينية (الخمانية) Valerianaceae (Caprifoliaceae):

✓ **الجزء المستعمل:** الجذمور، قصير، عليه الكثير من جذور متشابكة، تُجنى طازجةً بالربيع أو الخريف، مسحوق بلون بنّي مخضر إلى رمادي، طعمه مرّ قليلاً، رائحته كريهة وقويّة (يعود لحمض الإيزوفاليريك ac. isovalérique)،



✓ **المادة الفعّالة:**

- **زيت عطري (طيّار) 1.4 %:** أسيتات البورنيول borneol acetate، بيتا كارفيلين beta caryophyllene
- **أحماض عضوية:**
  - مكوّنه من سيسكي تيربينات (بالزيت المتطاير):
  - حمض الفالرينيك ac. valérénique (45%) هو الأهم، + حمض الهيدروكسي فاليرينيك ac. hydroxyvalérénique + وحمض الأسيتوكسي فاليرين ac. acétoxyvalérénique.
  - حمض ايزوفالرينيك ac. Isovalérénique (يبدو أنّه ليس مكوّن طبيعي لـ *V. officinalis*، إنّما ينشأ أثناء عملية الاستخلاص أو عن طريق التحلل المائي الأنزيمي أثناء التخزين (غير السليم).
  - الغابا (GABA): حمض غاما أمينوبيوتريك acide gamma-aminobutyrique.
- **أيريدوئيدات:** فاليبوترياتات valepotriates، فالترات valtrate، ايزوفالترات isovaltrate،
- **فلافونوئيدات:** هِسبيريدين hespéridine، لينارين linarine ، ميثيل أبيجينين 6-méthylapigénine.
- **قلويدات:** أكتينيدين actinidine، كاتينين chatinine، فاليريانين valerianine، فاليرين valerine.
- **فيتامينات:** V.B1, V.B2, V.B3، V.C، أملاح الـ: Mg، K، Cu، رصاص Pb، Zn.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تأثير مسكن للجهاز العصبي المركزي، ومهدئ، علاج الاضطرابات النفسية: القَلَق، الاكتئاب، الأرق والنَّوم (فالترات Valtrates،أهمّها تأثيراً حمض الفالرينيك)، مهدئة عصبية مشتركة مع الزعرور وزهرة الآلآلام.
- مضاد: للتشنج (كتف وعنق)، الرُعاش (الارتجاف)، لعدم انتِظام ضربات القلب (خافض لضغط الدم)، للربو، للمغص، لآلام الحيض، آلام المفاصل والروماتزم.
- يُحفّز حمض الفاليريك تحرير الغابا GABA (مثبط عصبي) من الدماغ والنهايات العصبية بتثبيط الأنزيم GABA-transaminase الذي يهدم الغابا وتجنيد مسقبلاتها: يُخفِّف آلام الصداع.

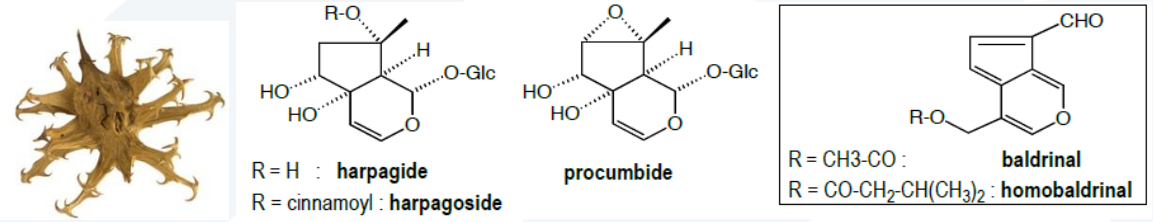
- يُحفّز حمض الفاليرينك مستقبلات الـ HTR5A (أو السيروتونين sérotonine = 5-هيدروكسي تريبتامين 5-hydroxytryptamine ، هو بروتين تمّ ترميزه بواسطة الجين HTR5A في البشر): يعمل ناهض أو محفّز جزئي agoniste partie، تتوزّع مستقبلات السيروتونين في منطقة دماغية صغيرة تُشارك في دورة النوم والاستيقاظ.

3) درنية مخلب الشيطان *Harpagophytum procumbens L.* // الدعسية (البيدالية) Pedaliaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذور.

✓ **المادة الفعّالة:** إيريدوئيدات بعد فقدان الوظيفة "الاسترية" (1-2%): هارباغوزيد harpagoside، بروكومبيد procumbide.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** ليس له سمية حادة أو قصيرة الأجل، تأثير مضاد للالتهابات، مضاد لالتهاب المفاصل، مُسكّن (هارباجيد Harpagide)، في العلاج المساعد لالتهاب المفاصل والروماتيزم وآلام أسفل الظهر.



4) الزيتون الأوروبي *Olea Europea L.* // الفصيلة الزيتونية Oleaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، الثمار (الزيت).

✓ **المادة الفعّالة:**

- فينولات عديدة (مضادات أكسدة): (5 % <) **أوليوروبين** oleuropéine : يوجد في أوراق الزيتون والزيتون الخام وزيت الزيتون، = **غليكوزيلاتي سيكو إيريدويد** = هو إستر من حمض الإلينوليك élénolique والتيروزول الهيدروكسيل tyrosol hydroxylé والغليكوزيلاتي glycosylé، ويُشكّل المادة العفصية التي تُعطي الزيتون الخام طعمًا حارقًا يجعله غير صالح للأكل، إلى جانب هيدروكسي إيروسول، مستقلبه المهين، له خصائص قوية جداً مضادة للأكسدة ، ويُعطي زيت الزيتون البكر الممتاز طعمه كمواد مرة،

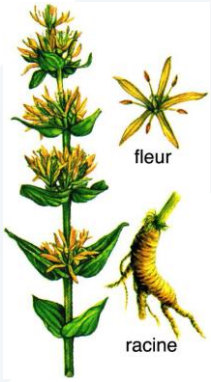
- + فلافونوئيدات، + فيتامينات: Vitamin(B،D،K،A،E)، ريبوفلافين، ريتينول، أحماض دسمة غير مشبعة: حمض اللينوليك *Linoleique*، حمض الزيت، أوليين، فالين، أوليفين، ستيرولات.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تخفيض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وتخفيض نسبة الكوليسترول.
- خافض لضغط الدم، خافض للسكر ،
- مضاد للبكتريا والفطريات والطفيليّات والفيروسات.

- مضاد للملاريا Malaria : لأنّه مصدراً للسينكونين، و كونه خافض قوي للحرارة المرافقة لها.
- يُعالج التهاب المعدة: يُخفّف آلامها، ويمنع زيادة حموضة المعدة.
- يعالج التهابات المسالك البولية: لأنه مدرّاً للبول ممّا يساعد بالتخلّص من الحصيات الكلوية.
- يحمي من الإشعاع Radiation: (مغلي أوراق الزيتون يحمي خلايا الحمض النووي من التّلف الناجم عن الأشعة السينيّة عندما يُؤخذ قبل أو بعد العلاج، حيث تقوم مضادّات الأكسدة بتعديل الجّزيئات المشحونة ممّا يؤدّي إلى حماية الخلايا السّليمة)، يدعم مناعة الجسم، يُساعد بالوقاية من السرطان.
- يمنع تورم العقد الليمفاوية والوهن وتورم المفاصل وآلامها، مضاد الروماتيزم ووهن العضلات.
- يُعالج الجيوب الأنفية المنتفخة، ومشاكل الجهاز التنفسي ولاسيما الربو،
- لعلاج التهاب وتشمّع الكبد Hepatitis.

5) الجانثيان (الكوشاد) الأصفر *Gentiana lutea* // الفصيلة الجانثيانية Gentianaceae:



- ✓ **الجزء المستعمل:** الجذور.
- ✓ **المادة الفعّالة:** ملوّنة = كزانتونات xanthones (جينتيسين gentisine) + مواد مرّة (**سيزوإيريدوئيدات** sesoiridoides = **جينثيوبريكروزيد** gentiopricroside، **أماروجينثيوزيد** amarogentioside (تنخفض أثناء التخمير وتزيد النكهة الحلوة بإطلاق السكروز بعد تفكّك الجينثيانوز بالأنزيمات بيتا-غليكوزيداز وأنفرتاز) + مشتقات قلويدية (الجنثيانين gentianine).
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مُحفّز للمهارات الحركية وإفراز المعدة، يُستعل كمستحضرات جالينوسية (مسحوق مستقر، صبغة) كمنشط ، معدي ومفرّغ للصفراء.

6) الخرق الأبيض *Veratrum album (hellébore blanc)*، الخربق الأخضر *Veratrum viride* // الزنبقية Liliaceae (الزهور الحزمية Melanthiaceae):

- ✓ **الجزء المستعمل: الجذور** ، لكن جميع أجزاء النبات سامة وضارة للإنسان وحيوانات المزرعة.
- ✓ **المادة الفعّالة:** قلويدات شديدة التأكسد: أهمها الجرفين jervine، + بروتوفيراترينات protovératrines A & B، فيراتريدين veratridine، سيفادين cevadine.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تأثيره خافض للضغط الشرياني، (لذا كان يُستخدم سابقا كمضاد لارتفاع ضغط الدم)، حيث يُؤثّر بآلية عصبية انعكاسية بوساطة المركز المنظم الوعائي المهم، عن طريق زيادة نفاذية قناة الصوديوم السريعة.
- سام للحيوانات ذوات الدم البارد، (كان يُستخدم سابقًا كمبيد طفيلي خارجي)
- التسمم = خدر في الأطراف، توعك + غثيان، قيء، آلام في البطن، ثم علامات قلبية، والترياق = الأتروبين.

6. العقاقير الحاوية على اللاكتونات السيسكي تربينية

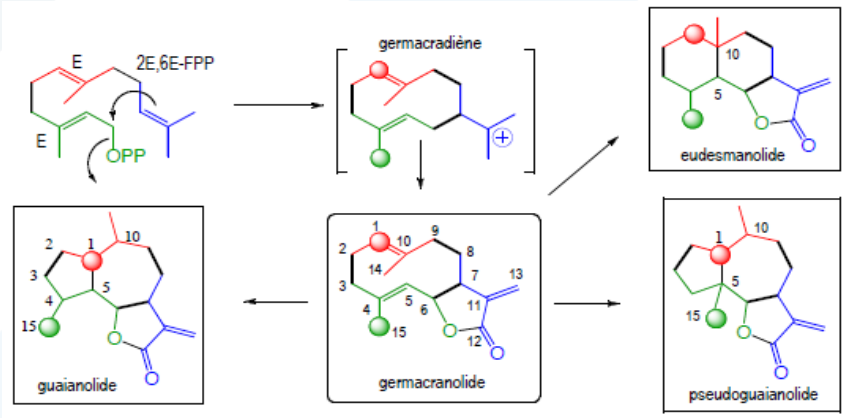
Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques

I. لتعريف:

تُعدّ مجموعة كبيرة من المستقلبات الثانوية (< 3000 منها موصوفة)، لُقّبت منذ فترة طويلة بـ "العناصر المرّة"، والتسمية: هي الهيكل متبوع بالنهاية " أوليد olide" (لاكتونات lactones) = غوايانوليدات guaianolides وجيرماكرانوليدات germacranolides.

II. الحالة الطبيعية: يتشتّت توزيعها في: الفطريات، الطحالب أو الأشنيات، مغلّفات البذور: الغاريّة Lauraceae، وخاصةً النجمية Asteraceae، حيث توجد في الأوبار المفرزة للسوق والأوراق.

III. البنية: يُمكن اعتبارها أسترات داخلية للحموض الهيدروكسيلية بعد فقدان جزيئة ماء، تتكوّن حيوياً السيكسي تربينات وتنبثق جميعاً من E6, E2 فارنزيل farnesyl-PP (E2,E6-FPP) ← germacradiène (تتشكّل الشاردة الموجبة cation لـ "سيكلو دي كادينيل cyclodécadiénylе")، ← الهياكل الرئيسية: جيرماكرانوليدات germacranolides ← غوايانوليد guaianolide، أوديسمانوليد eudesmanolide والغوايانولوزيد الكاذب pseudoguaianolide والإختلافات بينها:



IV. الإستخلاص:

- يُمكن استخلاصه بواسطة مذيبات عضوية (ثنائي كلورو الميثان CH_2Cl_2، أو خليط الإيتر / إيتر البترول/ الميثانول.
- يُكشف عنها بالـ TLC باستخدام أبخرة الـ I_2 أو $KMnO_4$ المدّد أو فانيلين الكبريتيك vanilline sulfurique.

V. التأثير والإستعمال للاكتونات- السيسكي تربينية:

- **مقويات مرّة:** يُشار إليها سابقًا بالعناصر المرة (أو العطرية المرة) إذ أصبح مصطلحاً قديماً، فالمرارة بسبب وجود اللاكتون (أحادية التربين في الجنثيان، سيسكي تربينات في الهندباء، ثلاثية التربين مثل "الليمونوئيدات limonoids "

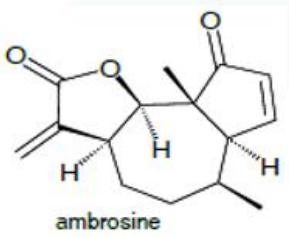
من السذابية أو الكارينوئيدات quarinoids من السيماروبية Simaroubaceae: ← مقويات مرّة Toniques amère ومنشطات للشهية ولإفرازات المعدة.

- **القدرة المضادة للحياة**: مضادة للطفيليات وطاردة للديدان antiparasitaire et anthelminthique.
- المضادة للالتهابات، **السمية** الخلوية والخصائص المضادة للأورام، الوقاية من النقائل السرطانية، وتحريض موت الخلايا المبرمج (وظيفة ألفا - ميثيلين - جاما – لاكتون alpha-méthylène-gamma-lactone)... ....
- طعمها مر، لا تنحل في الماء، يزول تأثيرها الفيزيولوجي بانفتاح الحلقة اللاكتونية.

VI. أمثلة العقاقير السامة ذات لاكتونات – سيسكي تربينية:

1) الدمسيسة البحرية *Ambrosia maritime L.* // الفصيلة النجمية Asteraceae:

تحتوي القمم المزهرة وخاصة **حبوب الطلع** على لاكتون الأمبروزين ambrosine (= غوايانوليد كاذب pseudoguaianolide)، + دامسين Damsine، ← هي المسبّب لإلتهاب الجلد التحسسي.



2) عشبة الدباغة *Coriaria myrtifolia* // فصيلة أعشاب الدباغين Coriariaceae:

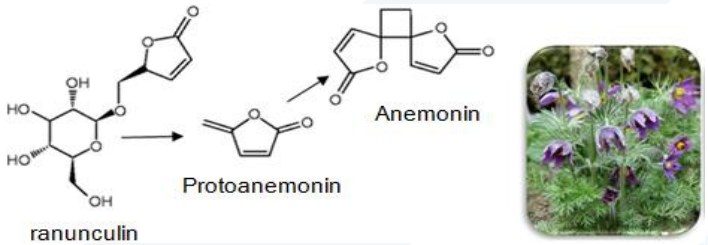
شجرة للزينة بجنوب افريقيا، ثمارها الحلوة والحامضة (تُشبه ثمار توت العليق)، سامة بالابتلاع لاحتوائها على: كوريامرتين coriamyrtine// مهيّج أو منبّه للبصلة السيسائية والنخاع الشوكي (الستركنين strychnine) ← تشنجات صرعية épileptiformes مكثفة، ضيق الحدقة، ضيق التنفس← توقف التنفس ← فرط المنعكسات.

- الكوريامرتين: قريب من البيكروتوكسينين picrotoxinine في ثمار سم السمك *Anamirta cocculus* من القمرية Menispermaceae، فهما معاكسان لتأثير حمض غاما أمينوبوتيريك aminobutyric-، ويُحفّزان الـ SNC والجهاز التنفسي، (الترياق للتسمّم بالباربيتورات).

VII.أمثلة العقاقير ذات اللاكتونات – سيسكي تربينية:

1) الشقار: *Anémone pulsatilla L.* // الفصيلة الحوذانية Ranunculaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق الغضة والأزهار.

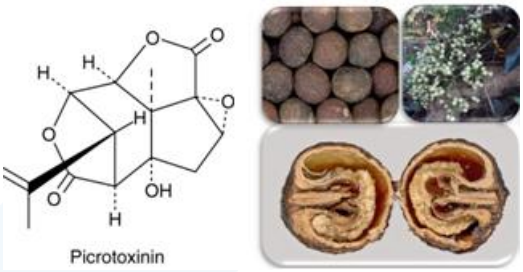


✓ **المادة الفعّالة:** مركبات لاكتونية: بروتوأنيمونين (أهمها، هو مركب زيتي غير ثابت)، + أنيمونين Anemonine (يُسمّى كافور الشقار، ينجرف ببخار الماء)، رانينكولين Ranunculine (ينشطر إلى غليكوز + بروتوأنيمونين.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مضاد للجراثيم (G- & G+)، مضاد للتشنج والسعال الديكي، مهدئ للأعصاب ومسكن للآلام، وآلام الطمث، علاج آلام الأذن، والأفات الجلدية، في الحصبة.

2) سم السمك: Anamirta Cocculus L. // الفصيلة القمرية Menispermaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الثمار الجافة عند النضج، قاسية سوداء (بشكل الكلية)، البذرة بشكل نعل الفرس سويداءها زيتية، وطعم مرّ.



✓ **المادة الفعّالة:**

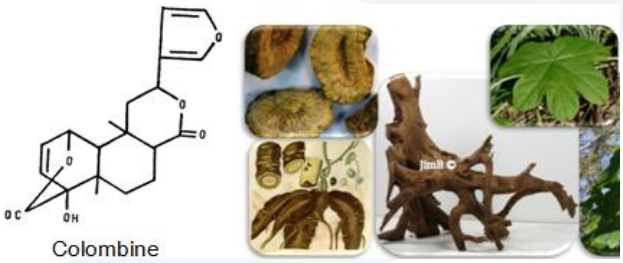
- تحتوي **بذور الثمرة: البيكروتوكسين** picrotoxine (هو المركب الفعّال، سام، مبلور، لاكتوني غير أزوتي، سيسكي تيربيني، قليل الإنحلال بالماء، يذوب بالغول)، بيكروتان picrotin.
- يحتوي الساق والجذور على قلويدات رباعية: بربرين berbérine، بالماتين palmatine.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- البيكروتوكسين منبّه للبصلة السيسائية والنخاع الشوكي، مادة سامة عصبية تُثبّط مستقبلات الـ GABAA، مُسبّبه للدوار والقيء وتشنجات العضلات ونوبات الصرع، يُمكن أن تكون قاتلة في جرعات عالية.
- مضاد للآلام الرثوية (رقص سيدنهام الرثوي Choree)، ومنبه للجهاز التنفسي.
- يُستخدم كترياق في التسمّم بالباربيتوريات أو المورفين، وفي صيد السمك (سام للحيوانات ذات الدم البارد).

3) ساق الحمام: *Chasmanterera Palmata L.* // القمرية Menispermaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذر الكثيف واللحمي، يُباع بشكل شرائح خارجياً بني وبالوسط أصفر مخضر، طعم مر، رائحة مميّزة، مسحوق العقار أصفر، يُعطي تألق أصفر بالـ UV.



✓ **المادة الفعّالة:**

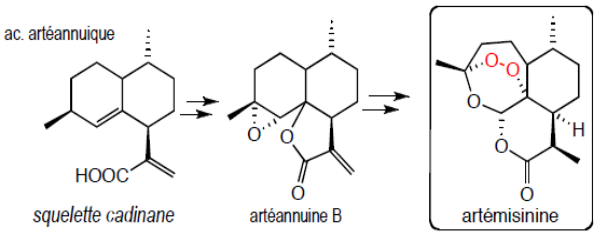
- مواد مرّة لاكتونية غير أزوتية أهمّها: الكولومبين (عُزل بشكل مبلور، يتضمّن أيضاً حلقة فورانية ووظيفة غولية)، بالمارين palmarine، + مواد لعابية، + زيوت أساسية.
- قلويدات من زمرة البربرين مشتقة من الإيزوكينولية isoquinoleique.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مضاد للزحار Anti-ambre مقوّي مرّ tonique amer، مضاد للالتهابات anti-inflammatoire، بكميات كبيرة سام يؤدي للقيئ، لشلل المراكز العصبية وتثبيط التنفس.

4) الشيح الحولي: *Artemisia annua L.* // الفصيلة النجمية Asteraceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأجزاء الهوائية، ينمو طبيعياً بالصين، عطرة جدا مع قمم زهرية صغيرة (2 - 3 مم)، تتجمع في ألواح كبيرة.

✓ **المادة الفعّالة:** زيت عطري 3% (سينيول cineole، بينين pinènes)، الخلاصة التي تم الحصول عليها قبل الإزهار ← مركب لاكتوني= الأرتيميزينين artémisinine (0.01- 0.08%)، وهو إندوبيروكسيد endoperoxyde يُشتق بدءاً من حمض أرتيانّيك ← ومركب أرتيانوين artéannuine B:

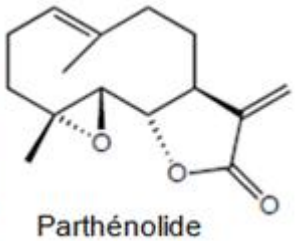


✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تأثير مضاد للملاريا antimalarique فعّال على أنواع مختلفة من البلاسموديوم Plasmodium، لذا يُستعمل الأرتيميزينين ومشتقاته للعلاج الدوائي لأشكال البلاسموديوم المنجلي متعدّد المقاومة، يذوب بصعوبه بالماء.
- الأرتيميزينين: وُصف مبدئيًا عند 50 ملغ / كغ مدة 3 - 5 أيام عبر الفم، تُستخدم التحاميل (2.8 كغ / 3 أيام)، سميته لعضلة القلب ← للتصنيع النصفي لثنائي هيدرو أرتيميزينين dihydro artémisinine و أرتيميتير artéméther.

5) أقحوان زهرة الذهب أو زهر اللبن: *Tanacetum parthenium* L. // النجمية:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الأجزاء الهوائية.
- ✓ **المادة الفعّالة:** على زيت عطري (كافور)، + لاكتون سيسكي تربيني: بارتينوليد parthénolide (جرماكرانوليد germacranolide)، رائحة قوية (بسبب عطر الكافور).

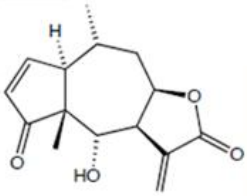


Parthénolide

- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** يُثبّط إفراز السيروتونين الناجم عن الأدرينالين، وتدهور الكريات البيض متعدّدة النوى، يُستعمل لعلاج الصداع النصفي.

6) زهرة العطاس الجبلية: *Arnica Montana L.* // النجمية Asteraceae:

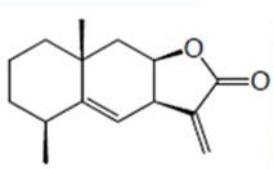
- ✓ **الجزء المستعمل:** القمم الزهرية.
- ✓ **المادة الفعّالة:** الهيلينالين hélénaline .
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** يُستخدم تقليديا لعلاج أعراض الكدمات.



Hélénaline

7) الطيون اليوناني أو الرَاسَن: Inula helenium L. // النجمية Asteraceae:

- ✓ **الجزء المستعمل:** الجذور والجذامير.
- ✓ **المادة الفعّالة:** = ألانتولاكتون alantolactone.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مدر للبول، طارد للديدان، مضاد للفطريات، يُستخدم تقليديا شفويا لتسهيل وظائف الجهاز البولي والجهاز الهضمي، ومعالجة أعراض السعال بشرط أن تكون قد استوفت تقييم السمية.



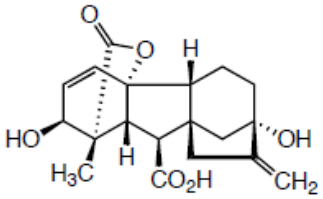
Alantolactone

7. العقاقير ذات ثنائيات الترين

Les drogues à diterpènes

I. التعريف// والتسمية:

تُمثّل مجموعة مواد من C20 مشتقة من إستقلاب جيرانيل جيرانيل دي فوسفات GGPP 2*E*, 6*E*, 10*E* ، بنيتها متنوعة للغاية مُصنّفة حسب هيكلها (خطي، حلقي، لاكتوني، إثير، إلخ...).



ac. gibbérellique

ac. gibbérellique (facteur de croissance chez les plantes)

II. الحالة الطبيعية:

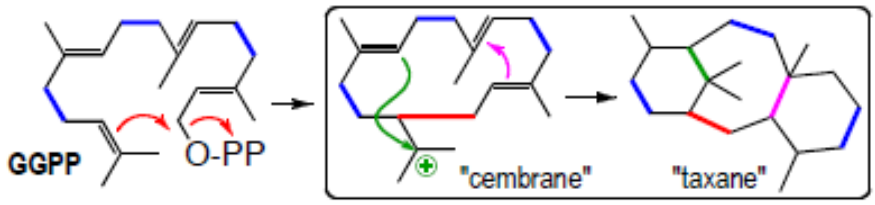
- شاملة: الجيبريلينات gibberellines (حمض الجيبريلّين: عامل نمو بالنباتات).
- توجد بكثرة في نباتات رتب الشفويات Lamiales، النجميات Astérales، الجنتيانات Gentianales، الفوليات Fabales: أكثر من 1200 بنية في مئة هيكل مختلف.

III. البنية – النشوء الحيوي:

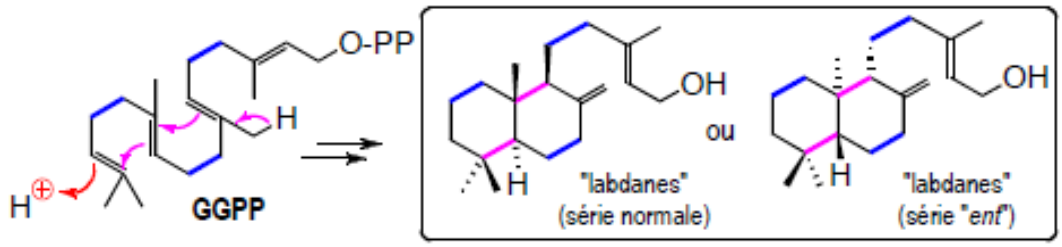
a. النشوء الحيوي لثنائيات الترين: (تمّ ذكره أعلاه).

b. التحلقن عن طريق التحلّل المغاير لبقايا بيروفوسفات hétérolyse du résidu pyrophosphate:

وذلك انطلاقاً من الجيرانيل جيرانيل بيروفوسفات ← الهياكل لل "سيمبران" cembrane و"التاكسان" taxane:



c. التحلقن بواسطة البروتون protonation (H^+): ← الهياكل لل "لابدان" labdane (سلسلة طبيعية) و مماكبه " ent-labdane":

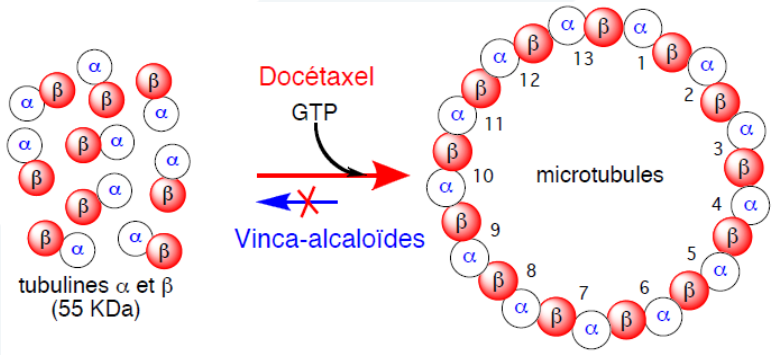


IV. الخصائص الدوائية "للتاكسانات Taxanes" ثنائيات الترين وآلية تأثيرها:

- **مضادة للسرطان، تختلف آلية تأثيرها** عن تلك للقلويدات:
  - في الفنكا واللحلاح الخريفي والبودوفيل (التي تثبّط بلمرة التوبولين ألفا وبيتا، وتمنع تشكّل الأنابيب

الدقيقة)،

- بينما التاكسانات مضاده للإنقسام الخيطي antimitotiques، تُعطّب المغزل الانقسامي = الأنيبات الدقيقة microtubules التي تتكوّن من بروتين التوبولين الثنائي tubuline dimère بنمطيه ألفا وبيتا، ← تُسبّب **بلمرتهما** polymerization، + **وتثبيت** هذه الأنيبات الدقيقة بقوة أثناء الإنقسام الخيطي (= اتحاد يتكوّن من 13 dimères)، في حالة توازن طبيعي مع ثنائي التوبولين" القابل للإنحلال"، **وتمنع** إعادة تحوّله ثانيةً لتوبولين:

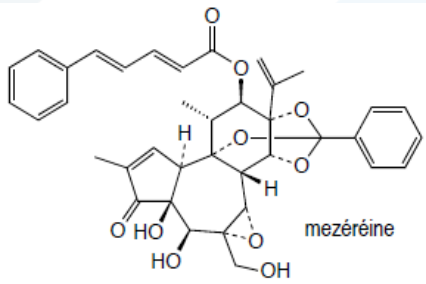


V. تأثير واستعمال التاكسانات Taxanes:

- تمتلك خواص مضادة للسرطان: يُعدّ التاكسول Taxol® = باكليتاكسيل Paclitaxel®، والمشتق نصف الصنعي التاكسوتير Taxotère® (دوسيتاكسيل Docétaxel®)، هما الأساسيين المستعملين طبيّاً،
- يُضاف لهما **حالياً** المشتق نصف الصنعي كابازيتاكسيل cabazitaxil® (=جيفتانا Jevtana®, Sanofi-Aventi).

VI. النباتات السّامّة جرّاء وجود ثنائيات التربين:

توجد الديتربينات في الفصيلة الأوفوربية Euphorbiaceae (لأسترات الفوربول phorbol والأنجينول ingénol)، والمثنانية Thymeleaceae (دافني غنيديوم *Daphene gnidium*، والمازريون أو دفنة مازريونية *D. mezéréum*)، مع دافنيتوكسين Daphenetoxine أوالميزيرئين mezéréine، فهي تمتلك سُمّية عالية.



VII. أمثلة أهم العقاقير الحاوية على ثنائيات التربين:

1) الطقسوس Taxus spp. // الفصيلة التاكسية (الطقسوسية) Taxaceae // رتبة الصنوبريات (المخروطيات) Coniférale:

أهم الأنواع الطبيّة:

طقسوس توتي (نوع أوروبي) ***Taxus bacata***،

+ أنواع أمريكية: **طقسوس كندي** ***T. Canadensis***، **طقسوس قصير الأوراق** ***T.brevifolia***

✓ **الجزء المستعمل:** قشور الساق (= لحاء الجذع) والجذور، وحديثاً الأوراق للنوع الأوروبي.

✓ **المادة الفعّالة:**

1) قشور الساق الطقسوس الأمريكي *T. brevifolia*:

- ثنائيات تربين ثلاثية الحلقات ذات نواة تاكسان (تُصنّف بأنّها قلويدات كاذبة Pseudo-alcaloïdes لوجود مجموعة آزوت أميدية) مثل: باكليتاكسيل Paclitaxel (= تاكسول Taxol، + سيفالومانين Cephalomanine، + باكاتين: Baccatine-1، Baccatine-3، Baccatine-4، 10- دي أسيتيل باكاتين 10-desacetyl Baccatine-3، + دي هيدرو باكاتين Dihydrobaccatine-3.
- **تُصنع حيوياً** التاكسانات من الحلقنة المحفزة أنزيمياً للجيرانيل جيرانيل ثنائي الفوسفات GGPP لإعطاء نواة التاكسان، انظر أعلاه.

2) أوراق النوع الأوروبي *Taxus baccata L.*:

- تحتوي أوراق الطقسوس الأوروبي (وأنواع أخرى) مركب 10-déacétyl baccatine III (0.2-1غ/كغ).
- فقد تمكّنت الفرق الفرنسية، وببساطة باستخدام أوراق الطقسوس الأوروبي، دون تدمير للشجرة كونه ينتج عن الأوراق، بالإصطناع النصفي hémisynthèse، من تصنيع ليس فقط الباكليتاكسيل، ولكن مشتقات أخرى أكثر فعالية، مثل الدوسيتاكسل docétaxel® (= تاكسوتير Taxotère®)، وحالياً الكابازيتاكسيل cabazitaxil® (=جيفتانا Sanofi-Aventi, Jevtana®).

✓ آلية **التأثير**: انظر أعلاه.

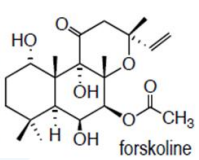
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

تُستعمل **التاكسانات** ثنائيات التربين لخواصها **المضادة للسرطان**

2) قنب الماء (ستيفيا ريبواديانا): *Stevia rebaudiana* L. // الفصيلة النجمية:

أصله: أمريكا الوسطى، تحوي الأوراق على 53% غلوسيدات منها: Stevioside, rebaudioside A (15%): غليكوزيدات ثنائيات التربين (من سلسلة اللبدان labdane)، يُستعمل كمُحلّيات: أكثر بـ 300 مرّة من حلاوة السكروز، بدون سعرات حرارية، Rébaudioside A: مُصرّح به في فرنسا منذ أيلول 2009 كعامل محلّي.

3) بيدة فورسكول: *Plectranthus barbatus=Coleus forskohlii L.* // الفصيلة الشفوية Lamiaceae:



تحتوي القمم المزهرة الفورسكولين Forskoline: ديتيربين (سلسلة اللبدان)، إيجابي التأثير بالتقلص العضلي بتنشيط زيادة أدينيلات سيكلاز adénylate cyclase ⟵ زيادة أدينوزين أحادي فوسفات الحلقي adénosine monophosphate cyclique (AMPc)، يُساعد على "حرق" الدهون، يُقلّل ضغط العين (علاج الزرق).

4) الدانة أو الغصة السوداء *Ballota nigra* L. // الشفوية Lamiaceae:

تحتوي القمم المزهرة على الدي تربينات: ماروبين marrubine، بالولوكغرين ballonigrine، بالوتينون ballotinone، بالوتينول ballotenol و acetoxymarrubine-7، + فينيل بروبانوئيد phénylpropanoïdes التي ثبت أنها مضادة للأكسدة، يُمكن صنع الشراب من النباتات الطازجة.

VIII. أمثلة العقاقير ذات ثنائيات التربين السامّة:

1) كمادريوس أو طوقريون مخزني *Teucrium chamaedrys* L. // الفصيلة الشفوية:

السوق المزهرة (حالات التهاب الكبد الوبائي الحاد قائمة 1 ← منذ 92 وحظر تسليم أو تنفيذ مستحضراته).

2) أنواع تتبع للفصيلة الأوفوربية Euphorbiaceae:

تحتوي نباتات هذه الفصيلة أسترات الفوربول phorbol والأنجينول ingénol، مثالها:

A. **كروتون فلافينس *Croton flavens* // الأوفوربية:** محفّز للسرطان (تنشيط فيروس ابشتاين بار Epstein-Barr)، تمتلك أسترات الـ phorbol خصائص بيولوجية هامّة، كالقدرة كمحفزات للأورام.

B. **أبو قابوس أو ماهودانة *Euphorbia lathyris* // الأوفوربية:** تُعدّ جميع أجزاء النبات، بما فيها البذور والجذور، سامة، يُستخدم بالطب الشعبي كعلاج للسرطان، الثآليل ومسمار القدم).

C. **الأوفوربيا الثألولية *Euphorbia verrucosa*:** محفّز للثآليل.

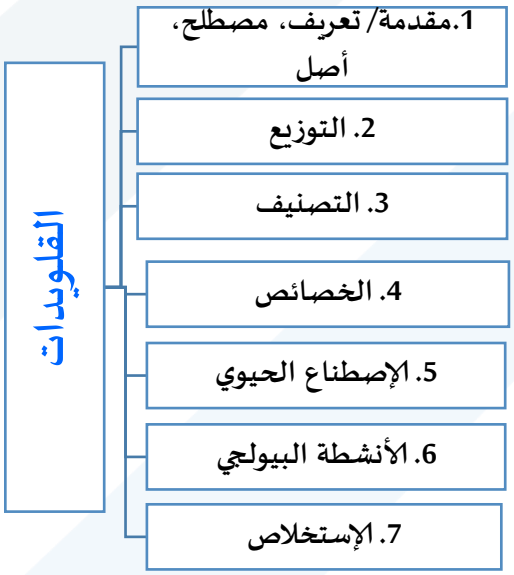
3) أنواع الدفنة *Daphne sp.* // المثنانية Thymeleaceae:

تُستعمل البذور والقشور، هي سامّة جداً.

الفصل الثالث

العقاقير الحاوية على القلويدات

Les drogues à Alcaloïdes



1. المقدمة:

I. التعريف:

- جزيئات عضوية أحادية أو متعددة الحلقات mono ou polycycliques
- مواد Substance من أصل طبيعي (تكون غالباً نباتية وأحياناً حيوانية)
- آزوتية (مُتضمّنة ذرة آزوت N(azote، أكثر أو أقل قلوية basique
- تتمتّع غالبيتها بتأثيرات دوائية Pharmacologiques ملحوظة، بجرعات منخفضة
- تُعطي راسب Précipitation بتفاعلها مع الكواشف العامة Réactifs généraux للقلويدات
- معظم هذه الجزيئات لها نشاط بيولوجي قوي وبعضها سموم قوية
- ذات توزيع مُقيّد أو مُحددّ Restreinte
- ذات تفاعل قلوي متراوح في القوة plus ou moins basique

- تمتلك خاصية تكوين الأملاح وتكون مرّة، قابلة للذوبان في الماء
- تُعدّ المجموعة الأكبر من المواد الطبيعية: وُصفت أكثر من 10،000 مادة

II. المصطلح Le terme:

كان (ويلهيلم ميسنر Wilhelm Meissner، 1818) أول من أدخل مصطلح قلويد ليصف فيه مركبات طبيعية ذات سلوك قلوي، الآتي من «القالي Al Kaly » أي الصودا (القلوي)، فتتألّف كلمة قلويد من جزئين، الأول: أتى من العربية al kaly (القلي) + والثاني eidos : أتى من اللاتينية، يعني الخاصية أو الصفة، ينتهي اسم القلويد (الملقّب غالباً باسم النبات المستخرج منه) بـ ine–، والمشتق من كلمةalcalin.

يُعدّ المصطلح حديث نسبيا مع أن المعرفة بسمية القلويدات وخصائصها قديمة جدا، فقد:

- كان ديروسن DEROSNE،(1803):أول من استخلص مزيج مورفين وناركوتين من الأفيون
- قام سيرتورنير SERTURNER، (1806): بعزل المورفين وكشف طبيعته القلوية وأعطاه الاسم
- اكتشف كلٍّ من بيلّيتيير PELLETIER وكافينتو CAVENTOU في (1820): سلسلة من - المكونات الفعّالة (الكافئين، الستركنين، الإيميتين، الكينين)
- بدأ في خمسينيات القرن الماضي العشرين: العديد من الباحثين في تحديد البنى الكيميائية

III. الأصل Origine:

- تُشتق القلويدات عموماً من الأحماض الآمينية: (tryptophane, tyrosine, arginine, lysine, phenylalanine .... ، والتي يتم منها أولاً نزع الكربوكسيل décarboxylés)
- ليست معتبره بأنّها قلويدات بشكل عام كلٍّ من:

الأحماض الأمينية Amino-acides والببتيدات Peptides والسكريات الأمينية Amino-sucres والفيتامينات المحتوية على الآزوت Vitamines azotées، الأسس النووية (مشتقات البيورين Puriques، بما فيها الكزانثينات Xanthines)، البورفيرين Porphyrines .

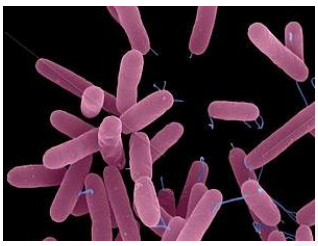
IV. التواجد في الطبيعة، التوزّع، التوضّع:

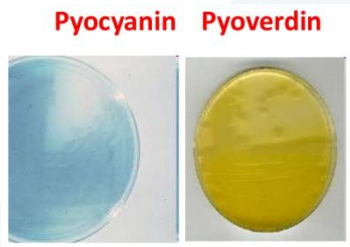
تُشكّل القلويدات مع الغليكوزيدات القسم الأكبر من المكونات الفعالة في النباتات الطبية، فهي غائبة تقريبا في عاريات البذور، ولكنّها كثيرة الانتشار في النباتات الراقية (خاصةً ثنائيات الفلقة Dicotylédones) حيث يُعرف حالياً (أكثرمن 10000 قلويد طبيعي)، تتوزّع في المجموعات النباتية كالتالي:

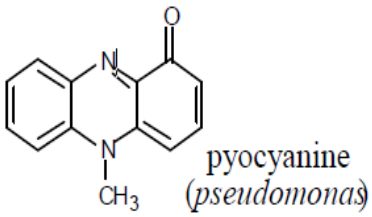
1) البكتريات:

- **غير** موجودة في **النباتات الأولية** Protophytes (**بكتريات وطحالب زرقاء**)

- يوجد فقط قلويد البسيوسيامين Pyiocyamine: في البكتريات الزائفة أوالكاذبة pseudomonas (*Pseudomonas aeruginosa*: ممرضة، سالبة الجرام، هوائية، ساق معوي، بدائيات النواة، يُميّز القيح المزرق الناتج عن العدوى، تزداد شدّة العدوى بزيادة تركيز pyocyanin في البلغم)



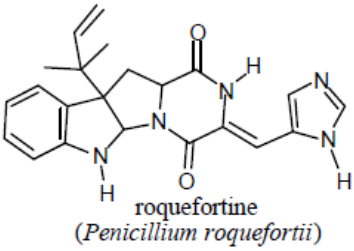


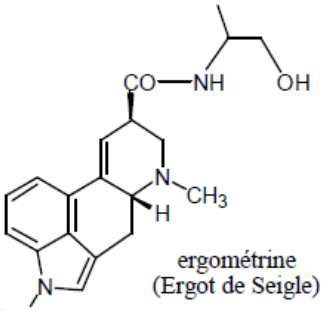


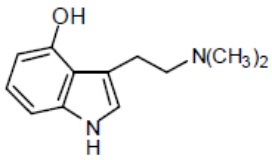
2) **في النباتات الدنيا (المشريات Thallophytes):**

- **نادرة في الفطريات:**

- فطر مهماز الشيلم (Ergotamine، Ergométrine، مشتقة من حمض الليزارجيكAcide lysergique)،
- البسيليوم *Penicillium Roquefortii* (روكيفورتين Roquefortine)
- البسيلوسيب Psilocybe (البسيلوسين Psilocine، مهلوس)







- **غير موجودة في الأشنيات أوالطحالب**

3) **يمكن وجودها في بعض الخنشاريات أو التريديات مثل قلويد:**

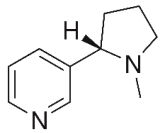
- النيكوتين: في ذنب الخيل الحقلي *Equisétum arvens*.
- الكلافاتين: في الكبريت النباتي *Lycopodium clavatum*، سام، في حالات الالتهاب الجلدي، (يُشبه كثيراً قلويد الكونين في نبات الشوكران السام، المستعمل كمسكن عصبي في كميات محدّدة، ويقال إنّ سقراط مات منتحراً بهذا السم).

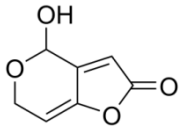
4) **تنتشر في بعض عاريات البذور Gymnospermes مثل قلويد:**

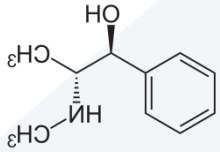
- النرجس الطاقي *Narcissus Tazetta*، لعلاج الأزهايمر: مثبط لخميرة الكولين إستيراز ChEIs، ممّا يزيد الاتصالات الكيميائية بين الخلايا العصبية

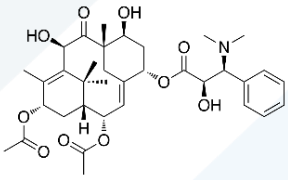
- الإفدرين: في نبات الإفدرا Ephédra، تأثيره مُقلّد للعصب الودي Sympathomimétique، يُشبه تأثير الأدرينالين (Epinephrine) المقبض للأوعية والرافع للضغط الشرياني والموسع للقصبات

- التاكسين Taxine: في نبات الطقسوس، وتأثيره المضاد للسرطان


Nicotine


Clavatine


Ephédrine


Taxine

5) **توجد بشكل رئيسي عند مغلفات البذور Angiosperms:**

I. **أحاديات الفلقة مثل: النرجسية** Amaryllidaceae، **االزنبقيّة** Liliaceae

تُعدّ بعض نباتات الفصيلة الزنبقية الأغنى منها بالقلويدات وأهمها:

- الكولشيسين: في نبات اللحلاح الخريفي *Colchicum automnale*، يُستخدم في معالجة السرطان لأنه يعمل على تثبيط مغزل الانقسام الخلوي.

- الجرفين: في الخربق الأبيض (Helleborus albus) *Veratrum album*، والأخضر *Veratrum viride*، تأثيره خافض للضغط الشرياني حيث يؤثر بآلية عصبية انعكاسية بوساطة المركز المنظم الوعائي.

- الغالانتامين: في النرجس الطاقي *Narcissus Tazetta*، يُعالج الأزهايمر (يُثبّط لخميرة الكولين إستيراز ChEIs فيزيد الاتصالات الكيميائية بين الخلايا العصبية).

II. **ثنائيات الفلقة مثل:**

- **لا توجد في نباتات الفصائل:** الورديّة Rosaceae، الشفويّة (Lamiaceae (Labiatae، في حين توجد بكثرة في نباتات الفصائل:

السذابيّة Rutaceae، الدفليّة Apocynaceae، الباذنجانيّة Solanaceae، الفويّة Rubiaceae، الخشخاشيّة Papaveraceae، الكلشية Loganiacées...

سيتمّ فيما يلي عرض بعض الأمثلة عن ذلك:

- **الفصيلة الباذنجانية Solanaceae:** نباتاتها أغنى ثنائيات الفلقة بالقلويدات، مثل:

- النيكوتين: في التبغ، لا يُستعمل بالمعالجة الطبية، إنما فقط بمكافحة الحشرات المهاجمة للنبات بشكل مسحوق أو عصارة مُمدّدة بكربونات الصوديوم، والجرب.

- الأتروبين والهيوسيامين، والسكوبولامين: في نبات اللفاح، البرش أو الداتورا والبنج، تتميّز بخواص شّالة للعصب نظير الودي Para sympatholytiques، ومضادة للتشنج بكميات معينة.

- **الفصيلة الفويّة Rubiaceae**، مثل قلويدات:

- الكافئين: في البن *coffea arabica*، تأثيره منبّه ومنشط للمراكز العصبية، منشط: عضلي، فكري وقلبي (يُحذّر استعماله من قبل المصابين بارتفاع الضغط الشرياني)، وقليل من التيوبرومين: مُدرّ.
- الكينين: في نبات الكينا، يُستخدم لعلاج الحمى الصفراء كمضاد للملاريا Antimalariques.
- الإيميتين: في نبات عرق الذهب Ipéca، المتميز بتأثيره المقشع expectorants والمقيء éméhiques ومضاد للزحار anti dysentériques.

- **الفصيلة الشاهية Theaceae (= Ternstroemiaceae)**، مثل قلويدات:

- الكافئين والتيوفيللين: في نبات الشاي (*thea sinensis* (= *Camellia sinensis*، تأثيره منبّه ومنشط دماغي وذهني وعضلي، ويُسرّع التنفس ويُنظّم ضربات القلب.
- التيوبرومين: المتميّز بتأثيره المُدرّ، إذ يوسّع الأوعية المحيطية.

- **الفصيلة الكلشية Loganiaceae**، مثلاً قلويدات:

- الستركينين: بالجوز المقيء *Noix vomique*، سام، بكميات قليلة منبه للجملة العصبية المركزية.
- البروسين: في نبات الستريكنوس Strychnos السام، تأثير منبّه عصبي.

- **الفصيلة الدفلية Apocynaeae**، مثلاً قلويدات:

- الأجمالين، واليوهامبين، والرزئربين: في جذور الراولفيا الثعبانية *Rauwolfia serpentina*، خواص هذه القلويدات خافضة للضغط الشرياني Antihypertensive ومهدئة Tranquillisant.
- الفنكامين: في أوراق نبات الفنكا الصغيرة *Vinca minor = Pervenche officinale*، خواصه خافضة للضغط الشرياني.
- فنبلاستين (الفنكالوكوبلاستين) وفنكريستين (اللوكوكريستين): في جذور وأوراق الفنكا الكبيرة *Vinca Major* أوالورديّة (*Vinca Rosea= Catharanthus roseus*)، مضادة لانقسام الخلايا Antitumoraux لمعالجة السرطان.

- **الفصيلة الخشخاشية papaveraceae وأهمها قلويد، الصيغة:**

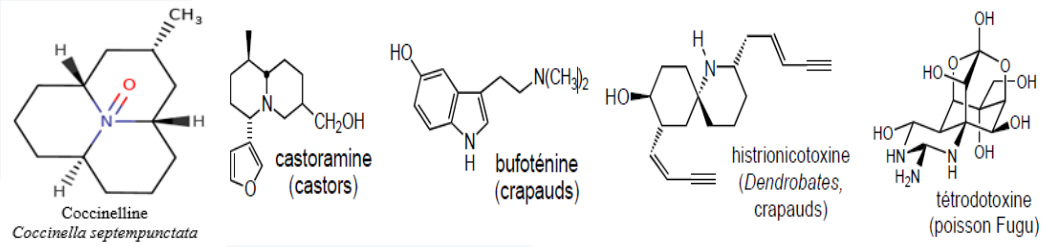
- المورفين Morphine (خواصه مسكنة ومهدئة).
- التبائين Thébaine (مسكن ألم).
- الكودئين codéine (أفضل مسكنات السعال وأقل سمية من المورفين).
- البابا فيرين Papaverine (مضاد للتشنج).
- الناركوتين Narcotine (مضاد للسعال، ولكن ليس له تأثير منوم).

- النارسئين Narcin (مسكن ألم).

تُشكّل هذه القلويدات أهم المواد الفعالة في خلاصة الأفيون لنبات الخشخاش المنوم *Papaver sominferum*، تتميز هذه الخلاصة بكونها أفضل المسكنات Analgésiques، وهي مشدهة Stupéfiant، وتؤثر في القشرة الدماغية وفي مركز الألم، تُسبّب بكميات قليلة النشوه والمرح في البداية ويأتي بعدها زوال الألم والشعور بالنعاس، وتُؤدّي بكميات كبيرة للنوم العميق مع بطء في التنفس.

6) توجد عند بعض الحيوانات من الحشرات والثدييات:

- سالامنداريدين samandaridine: عند السلاماندر Salamandre
- بيفوتينين bufotenine: عند ضفدع الطين (برمائيات) Crapaud
- كاستوراميين Castoramine: عند القندس الأمريك (American beaver) Castor،
- ساكسيتوكسين Saxitoxine: في قواقع الرخويات Coquillage (سم عصبي Neurotoxique)
- تيترودوتوكسين Tetrodotoxine: عند الأسماك Poissons (سم عصبي يُسّبب الشلل والموت)
- كوكسينيللين Coccinelline: عند حشرة الدعسوقة (خنفساء صغيرة) *Coccinella septempunctata*



V. التصنيف Classification:

A. التصنيف الحيوي الوراثي Biogénétique:

تمّ حالياً تحديد >1000 مركب طبيعي على أنها قلويدات، واقترح ثلاثة أنواع تصنيفية للقلويدات وفقًا لما يلي:

- نشاطها البيولوجي والبيئي Biologiques et écologiques
- هيكلها أو بنيانها الكيميائي Structures chimiques
- مساراتها في التخليق أو الإصطناع الحيوي Voies de biosynthèse

يتمّ اعتمادًا على **الآزوت** إذا كان قد دُمِج في الحلقة غير المتجانسة Hétérocycle **أو لا**، + ووفقًا لطلائع أو لسلائف Précurseur القلويدات، **تصنيفها** إلى **ثلاث** مجموعات فرعية وهي:

1) قلويدات حقيقية Vrais alcaloïdes:

- تُعدّ مواد من أصل طبيعي، + مع توزيع محدود وبنيات معقدة، + يندمج أو يقع الآزوت (N) ثانوي أو ثالثي في حلقة غير متجانسة،
- توجد في النبات بشكل حرّة أو أملاح أو أوكسيد الآزوت N-oxide،
- تنشأ أو تُشتق حيوياً من الأحماض الآمينيّة ، + وتتمتّع بنشاط دوائي كبير حتى بجرعات منخفضة.

2) قلويدات أولية Proto alcaloïdes :

تُعدّ آمينات بسيطة، مشتقة من الأحماض الأمينية، الآزوت ليس مندمجاً ضمن الحلقة غير المتجانسة.

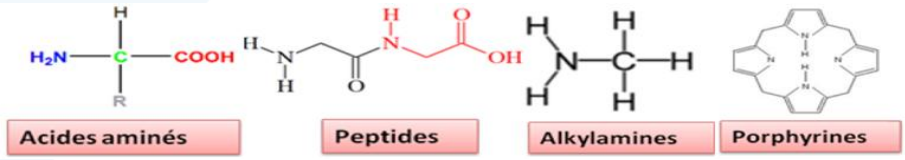
3) قلويدات كاذبة Pseudo-alcaloïdes:

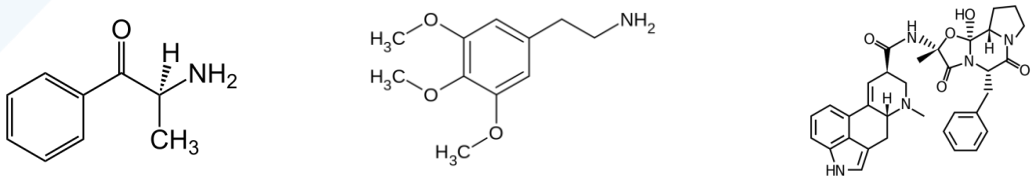
تتميّز بخصائص القلويدات الحقيقية، + لكنّها لا تُشتق من الأحماض الأمينية، ومع ذلك، يُمكن ربطها بشكل غير مباشر بمسار الحمض الأميني عن طريق أحد طلائعها Précurseurs، أو مؤسسيها Postcurseurs (المشتقة منها)، وقد تنتج أيضًا عن تفاعل آميني Amination أو نقل الآمين Transamination في مسار مرتبط بالمؤسس كحمض أميني، + وتُشتق غالباً من **منشأ تربيني**، لذا تُسمّى بالقلويدات التربينية، أو الخلّات Acétate، + الآزوت غير متضمّن في الحلقة غير المتجانسة.

Hétérocycle azote الآزوت مُندمج بالحلقة غير المتجانسة	Dérivé d'acide amine مُشتقّة من الحمض الآميني	
نعم	نعم	Alcaloïdes vrais قلويدات حقيقية
لا	نعم	Proto-alcaloïdes قلويدات -أوليّة
--	لا	Pseudo-alcaloïdes قلويدات-كاذبة

ملاحظة:

تُعدّ بعض الجزيئات الآزوتية ليست قلويدات هي: الأمينات البسيطة، البيتالئينات (هي أصبغة نباتية مميزة لبعض الفطور، وتعادل الأنتوسيانوزيدات عند الأزهار، ذات بنية مشتقة من الأحماض الأمينية)، الببتيدات، الأحماض الأمينية، السكاكر الأميني، البورفيرينات، ألكيل أمين والأريل أمين.





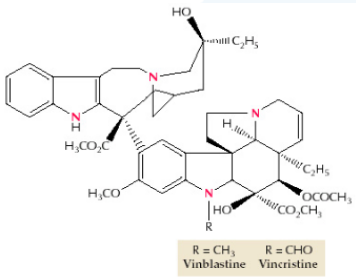
Cathinone: *Catha edulis*, Celastraceae	Mescaline: *Lophophora williamsii (williamsii cactus)*, cactaceae	Ergotamine: *clviceps purpurea*, Clavicipitaceae
الكاثيونين: القات، الحرابيّة،	مسكالين: صبّار ويليمز، الصباريّة	أرغوتامين: مهماز الشيلم، الدبوسيّة
قلويدات كاذبة	**قلويدات أولية**	**قلويدات حقيقيّة**

B. التصنيف البنيوي Classification structural:

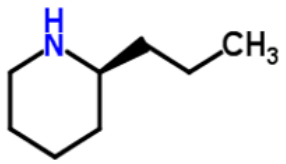
صُنّفت قديماً القلويدات وسُمّيت وفقًا للنبات أو الحيوان المعزولة منه، بينما حديثاً، وفقًا لتركيبها، فهي تنتمي لعدة مجموعات كيميائية مختلفة بحسب النواة المشتقة منها:

1) نمط البنية:

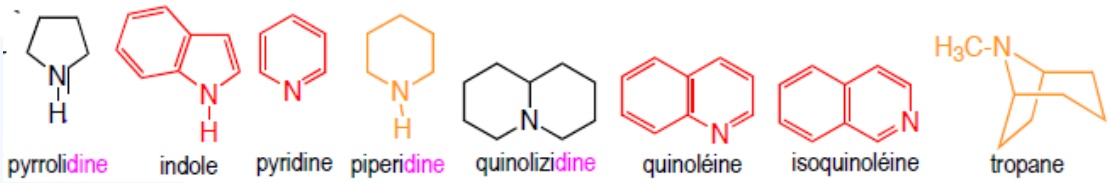
- تتوزّع في مجموعات بنيوية متنوّعة كثيراً، لكنّ كلّها قلويدات، فتكون إما:
  - **بسيطة جداً**: سيكوتين cicutine أو كونئين coniine قلويد سام جداً مات سقراط بتأثيره، موجود في نبات الشوكران السمّي Conium maculatum، الإبريق الأصفر Sarracenia flava، والبقدونس المغفل Aethusa cynapium، خواصّه مسكن آلام ومضاد للاختلاج anticonvulsif ومضاد للتشنج، وتُستعمل صيدلانياً أملاح بروميدرات الكونئين كمسكن عصبي، وتسكين آلام السرطان.
  - **أو معقّدة جداً**: سترکنين strychnine (بكميات قليلة منبه عصبي ومقوي عضلي) في نبات الجوز المقيء، فينبلاستين Vinblastine في الفنكا الوردية، مضاد سرطان، وغيرها.



معقّدة (فينبلاستين)


بسيطة (كونئين coniine)

2) النوى الأساسية للتصنيف: يُعرض فيما يلي البنى الكيميائية لأهم النوى التي تُشتق منها القلويدات:

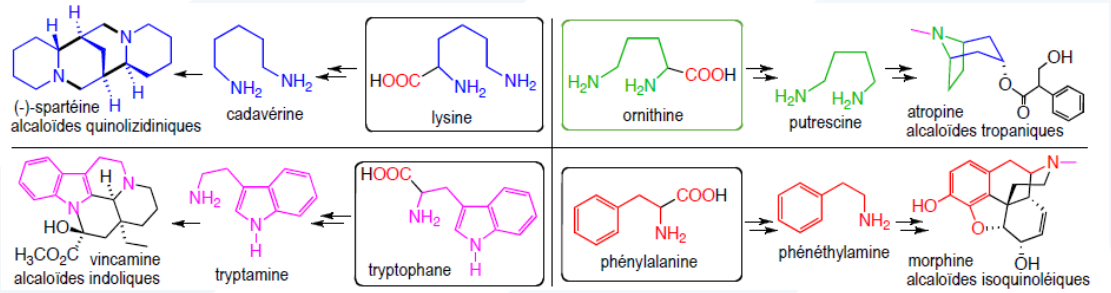


3) الإصطناع أو النشوء الحيوي للقلويدات Biogenèse des alcaloïdes:

✓ تتمثّل في بنيات متنوعة، يختلف هيكلها الأساسي بإختلاف الحمض الأميني المشتقة منه معظم القلويدات مثل:

تريبتوفان Tryptophan، أورنيثين Ornithine، تيروزين Tyrosine، فينيل ألانين Phenylalanine، ليزين Lysine وأرجينين Arginine كسلائف Precursors.

- ✓ يُشكّل تفاعل مانيش réaction de Mannich مرحلة أساسية في آليات التصنيع الحيوي.
- ✓ لا يوجد مخطط عام، لكن تنتج غالباً من حمض آميني (مصدر للآزوت) الذي يُصبح آمين بعد نزع الكربوكسيل، حيث تقترن هذه الآمينات بهيكل كربوني آخر، **مثلاً تُشتق من الـ:**
- ✓ **ليزين** ← كادافيرين ← سبارتيئين في الوزال: = قلويدات **كينوليزيدينية** alcaloïdes quinolizidiniques
- ✓ **أورنيثين** ← بوتريسين ← تروبين : = قلويدات **تروبانية** alcaloïdes tropaniques
- ✓ **تريبتوفان** ← تريبتامين ← فنكامين : = قلويدات **أندولية** alcaloïdes indoliques
- ✓ **فينيل آلانين** ← فينيتيل آمين ← مورفين : = قلويدات **إيزوكينولية** alcaloïdes isoquinoléiques
- ✓ يُشارك **الميثيونين** في عملية الأمثلة méthylation (كمانح للميتيل).



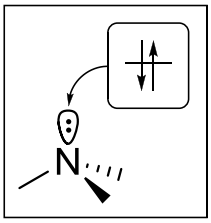
VI. الخصائص Propriétés:

- تتصف القلويدات بأنّها مركبات عضوية آزوتية بسيطة وغالباً معقّدة من أصل نباتي تمّ تطوريها في النبات، تكون عادةً قلوية، تتضمّن على الأقل على ذرة آزوت واحدة، عموماً في حلقة غير متجانسة (حلقة مجمع الكربون والآزوت).
- يكون غالباً للقلويدات نشاط بيولوجي أو سام أو علاجي قوي، تمتلك خصائص استفاد العلماء والأطباء من استخدامها بجرعات منخفضة للغاية، والأكثر استشهاداً بها كمثال: الكينين، المورفين، الستركنين، الكوكائين، الكولشيسين، الإرغوتين، الإيفيدرين، الأتروبين، النيكوتين والكافيين، كان المورفين أول قلويد فردي، عُزِل في (1880) من أفيون الخشخاش المنوّم *Papaver somniferum*.
- تتميّز القلويدات بسمية هائلة أحياناً تستخدمها النباتات للدفاع ضد الأعداء من الحيوانات المفترسة.

A. الخصائص الفيزياكيميائية Propriétés Physico-chimiques:

- تتباين القلويدات في الوزن الجزيئي PM (100 و900) وبناءً عليه تكون ذات الوزن:
  - المنخفض وغير المؤكسدة (سبارتيئين، كونيئين،...): سائلة بدرجة الحرارة العادية، وقابلة للجرف ببخار الماء.
  - المرتفع والمؤكسدة، تكون صلبة وقابلة للتبلور، وغير ملوّنة، فتمتلك المتبلورة نقطة انصهار > 200مْ.
- **الأساسية أو القلوية:**

  تتميّز بقوة مختلفة وذلك تبعاً لـ :
  - توافر الزوج الإلكتروني الحر

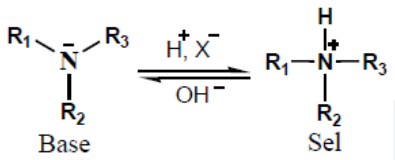


- التأثيرات الالكترونية

- وتوجد القلويدات بناءً على **الأساسية basique بشكلين**:

ملحي sel صلب متبلور (كلورهيدرات، سلفات)، + **وأساسي** base **(حر)**: صلب، أو سائل (بشكل سوائل متطايرة بالحرارة العادية كالنيكوتين)، بلون أبيض واضح (باستثناء النيكوتين: سائل أبيض لأصفر)، محاليلها قليلة الثبات.

- **الإنحلالية**: تعتمد **انحلالية** كلٍّ من الشكلين القلويديين على درجة الـ PH:



- **أساسي** (حر) بوسط **قلوي**: ينحل بالمذيبات العضوية solvants organiques، **وغير** منحل بالماء.
- **ملحي** بوسط **حمضي**: ينحل بالماء، قد ينحل **قليلاً** بمحلّات عضوية قطبية، ولا ينحل في اللاقطبية.

Solubilité des alcaloïdes : dépend du pH انحلالية القلويدات: تتعلّق بالـ PH			
	محلّات عضوية قليلة القطبيّة peu polaires (benzène, éther, dichlorométhane)	محلّات عضوية قطبيّة polaires (alcools)	H_2O ماء
milieu basique (alc.BASES) وسط قلوي (قلويد أساسي)	+++	+	- - -
milieu acide (alc. SELS) وسط حمضي (قلويد ملحي)	- - -	+/-	+++

B. الإستخلاص:

- يرتكز على إختلافات معتبره للإنحلالية بطور مائي تبعاً لدرجتها للـ PH: حمضية أو قلوية.
- يتضمّن باختصار، استخلاص القلويدات المراحل التالية:

- إزاحة القلويدات من العقار المستخلصة بواسطة عامل قلوي قوي (جير/ صودا chaux/ soude)، يتبعه استخلاص بمحلّ لا قطبي (CH2Cl2).
- أو، إزاحة القلويدات من العقار المستخلصة بواسطة عامل حمضي (H2SO4, HCl,....)، يتبعه استخلاص بمحل قطبي (ماء، ميتانول).
- إمكانية التنقية purification بالإستخلاص في طور عضوي بواسطة الماء الحمضي (H2SO4, 2%) لأملاح القلويدات، والتبلور cristallisation، أحياناً

C. الصفات النوعية، والكشف عن القلويدات:

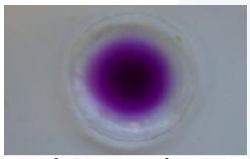
تمتلك القلويدات خاصية تكوين الأملاح والترسيب Précipitation، يُمكن كشفها باستخدام:

a. **كواشف Réactifs عامة** (دائما في المرحلة المائية الحمضية، محاليل معقّدة لليود أو الإرتباط بالمعادن "الثقيلة" التي تعطي مواد لا تذوب مع الأملاح القلويدية):

- كاشف ماير Réactif de Mayer (يودات الزئبق البوتاسية K^+): ← راسب كريمي مصفر.
- كاشف بوشاردات Réactif de Bouchardat (يود يوديiodo-iodurée) ← راسب بني.
- كاشف دراجندروف Réactif de Dragendrof (Tetraiodo -bismuthate de K^+): ← راسب برتقالي.
- كاشف بيرتراند Réactif de Bertrand (Silico-tungstique): ← راس أبيض.
- حمض البيكريك Acide picrique: يُعطي لون أصفر فاتح أو كريمي.

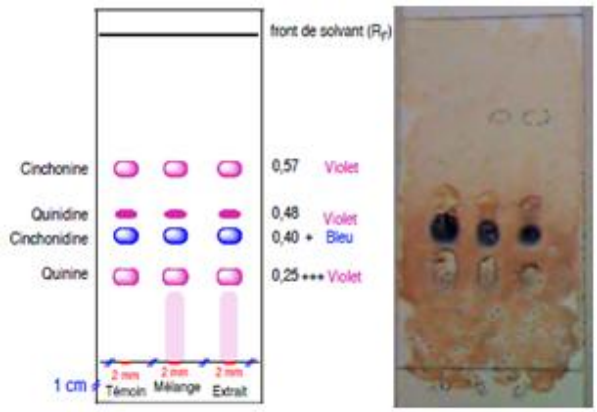
b. **الكواشف النوعية لمجموعات من القلويدات:**

- كاشف فان أورك Réactif de Van Urk (بارادي ميتيل امينوبنز ألدهيد R. p-DMAB): لقلويدات مهماز الشيلم (القلويدات الأندولية الإيزوبرينية indoloisopréniques) ← راسب أزرق
- كاشف فان أورك (DMAB): لقلويد الأتروبين ← راسب كرزي.
- كاشف فيتالي مورين Réactif de Vitali-Morin (حمض آزوت كثيف HNO_3 + KOH): خاص بأسترات حمض التروبيك (للقلويدات التروبانية): ← راسب بنفسجي
- تفاعل جيراد: محلول كلور الزئبق في الإيتانول 50 % : مع قلويد: الأتروبين ← لون أحمر، + مع الهيوسيامين ← لون أحمر، + مع الهيوسين (السكوبولامين) ← لون أبيض.



Vitali-Morin : coloration violette = alc. tropaniques

- تفاعل كبريتات الشمع والأمونيا Réactif au sulfate cérique et ammoniacal: للقلويدات الأنولية أحادية الترين alc. Indolomonoterpéniques.
- تفاعل يود البلاتينات القلوية Réactif à l'iodoplatinate alcalin: خاص بالقلويدات الكينولية alc. quinoléiques.



كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة لقلويدات الكينا (مع تفاعل يودو بلاتينات).

D. **المعايرة:** تُستخدم مقاييس الجاذبية **Gravimétriques**، الحجمية **Volumétriques**، واللونية **Colorimétriques**،... وأيضاً تقنيات الكروماتوغرافيا، لتحديد **Identifier** الجزيء ومعايرته **Doser**: كروماتوغرافيا الـ TLC, HPLC, GCP.

VII. التأثير والإستعمال الدوائي:

تتميّز القلويدات بتأثيرات فيزيولوجية متعدّدة تبعاً لاختلاف الطبيعة الكيميائية والكمّية، وأنّها فعّالة جداً، وتعود سمية أكثر النباتات للقلويديات، **فهي ذات خواص** تؤثّر على:

الجهاز العصبي المركزي Système Nerveux Central (SNC) والجهاز العصبي المستقل (اللاإرادي) Système nerveux autonome (SNA)، + أنظمة القلب والأوعية الدموية Syst. cardio-vasculaire، + مضادة للسرطان، التخدير....، فهي:

- مسكنة أو مثبطة للجملة العصبية المركزية Depresseures: (مورفين، كودئين، رزئربين).
- منبّه أو منشطه للجملة العصبية المركزية Excitants: (ستركنين، كافئين).
- منبّه أو مقلّده للعصب الودي Excitants du sympathique: إفيدرين (الإفيدرا)، فهي رافعة للضغط.
- شالّه للعصب الودي Paralysants du sympathique: أرغوتامين (فطر مهماز الشيلم)، يوهامبين (يوهامب، راولفيا)، هيوسامين (لفاح، داتورا، بنج)، بربرين (بربريس)، فنكامين (فنكا صغيره) فهي خافضة للضغط.
- منبّه أو مقلّد للعصب نظير الودي Excitants du parasympathique: بيلوكاربين (جابوراندي)، فيزوستغمين = إزرئين (فول كالابار)
- مخدّرة موضعيه Anesthésiques locaux: كوكائين (الكوكا)،
- مخدرة عامة في العمليات الجراحية: توبوكورارين، نور توكسيفيرين (الكورار).
- مضادات تشنّج Antispasmodique: البابافيرين.
- مضادة للطفيليات Parasiticide: كينين (الكينا)، وإيميتين (عرق الذهب).
- مضادة للسرطان Anticancéreux: تاكسول (طقسوس)، فينبلاستين (فنكا وردية)، كولشيسين (لحلاح خريفي).
- تُستعمل في مستحضرات صيدلانية محضرة من النباتات، ومصدر للمواد الأولية لأجل الاستخلاص: ليتم إستعمال القلويدات كما هي، + لتعديل بنيتها بالاصطناع النصفي من أجل: تحسين الخصائص، + تحويل بعض الجزيئات غير الفعالة إلى أدوية.

2. أنماط القلويدات:

وذلك تبعاً للحمض الأميني المشتقة منه:

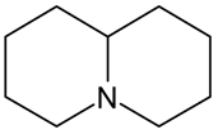
أولاً): القلويدات المشتقة من الليزين lysine :

= **قلويدات الكينوليزيدين** Quinolizidiniques، + قلويدات بيبيريدين Pipéridiniques: تُعدّ خصائصها العلاجية قليلة، + **أميدات البيبيريدين** Amides pipéridiniques.

1) العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية Quinolizidiniques:

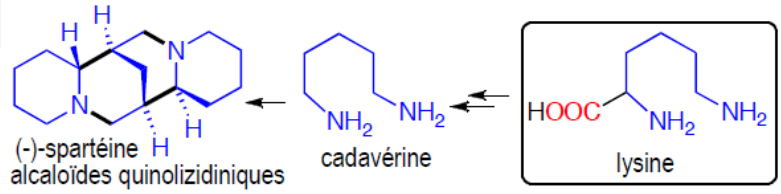
A. عموميات:

I. تعريف:

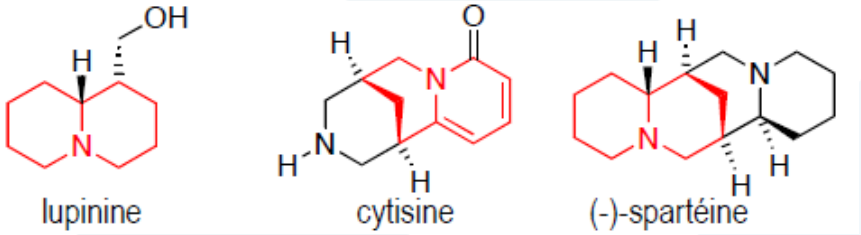


Quinolizidine

- هي قلويدات ذات نواة كينوليزيدين مشتقة من حمض الليزين:

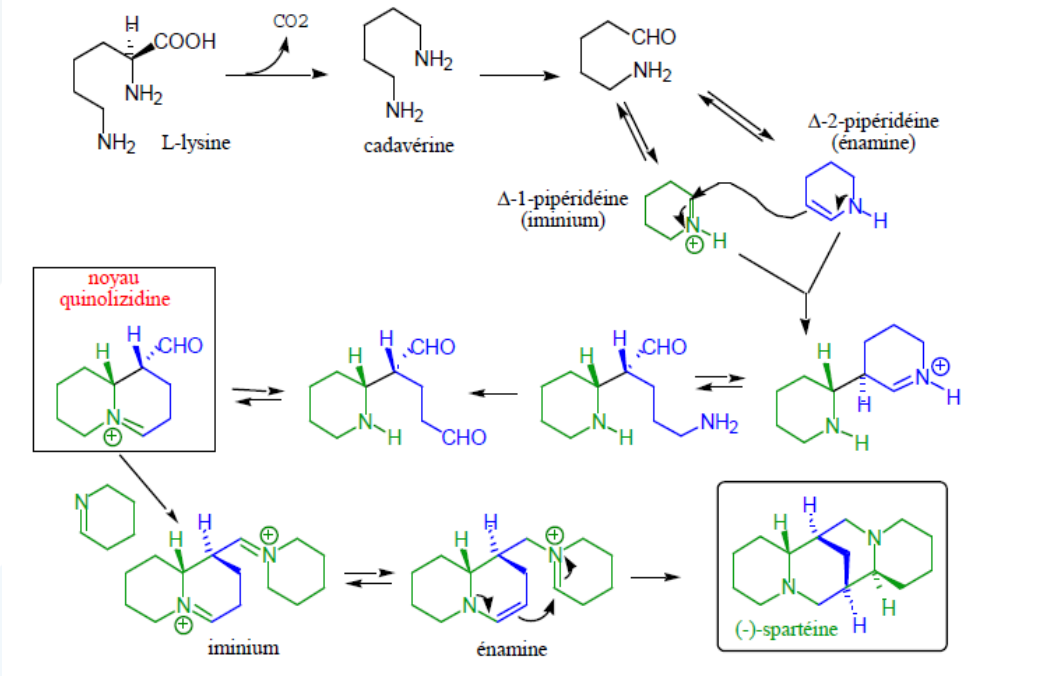


- مثال عن النوى الكينوليزيدينية (البسيطة): قلويدات لوبينين، سيتيزين، سبارتيئين.



II. **التوزيع في الطبيعة:** تتواجد خاصّةً في الفصيلة الفولية fabaceae (القطانية أو القرنية): أنوع الترمس *Lupinus sp*، شجر الأبنوس الكاذب، والوزال (اللزان المكنسي).

III. **النشوء الحيوي Biogenèse يتم بدءاً من حمض الليزين:** وتشكيل قلويدات الكينوليزيدين مثل السبارتئين.



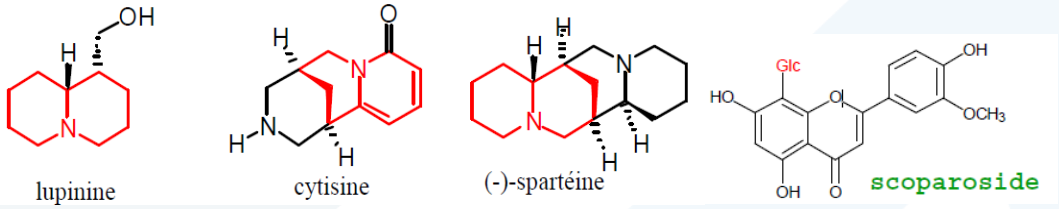
B. أمثلة العقاقير ذات القلويدات الكينوليزيدينية:

1) الوزال (اللزان المكنسي) *(Cytisus Scoparius) Sarothamnus Scopairus*// الفصيلة القطانية أو القرنية (أو الفولية):

✓ **الجزء المستعمل:** الأجزاء الهوائية (أغصان، أزهار، ثمار غضّة)،

✓ **المكونات الفعّالة:**

- قلويدات: sparteine، lupanine (بالبذور والقرون خاصّةً)، scoparine، cytisine
- قلويد السبارتئين: يوجد في الأغصان (قوام سائل) يتكون من ثلاث جزيئات من الأمين المسمى كادافيرين، (مقوي قلب، مسهل ولادة)
- الإيزوسبارتئين iso sparteine: نظير، لكنه غير فعال
- فلافونوئيدات: سكوباروزيد scoparoside في الأزهار (مدرّة)
- أمينات عطرية: تيرامين، دوبامين (أشدّها تأثير)، إيبينين Epinine التي تملك تأثير رافع لضغط الدم (شبيه بالادرينالين)، في الأغصان والثمار الغضّة



2) العقاقير ذات القلويدات البيبريدينية والأميدات amides pipéridiniques:

A. قلويدات البيبيريدين Pipéridiniques:

تُعدّ خصائصها العلاجية قليلة، توجد في:

1) اللوبيليا المنتفخة *Lobelia inflate* (التبغ الهندي *Indian tobacco*)//الفصيلة اللوبيلية Lobéliaceae (أو الجرسية Campanulaceae):

✓ **الجزء المستعمل:** كامل أجزاء النبات،

✓ **المكونات الفعّالة:** نسبة اللوبيلين lobéline (5%)،

✓ **التأثير الفيزيولوجي والإستعمال الدوائي:**

- قلويد اللوبيلين: منبه لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية مشابهه للنيكوتين، لكن بتأثير أضعف
- مضاد للتشنجات المصاحبة للربو والنزلات الصدرية
- حُقن كلوريد اللوبيلين: استعملت لتنبيه التنفس عند إنعاش حديثي الولادة (منبه للتنفس) لكنّه لم يعد مستعملا الآن بسبب تأثيراته الجانبية وهامشه العلاجي الضيق
- مستحضرات وقف التدخين ومعالجة الافراط في تناول الامفيتامين

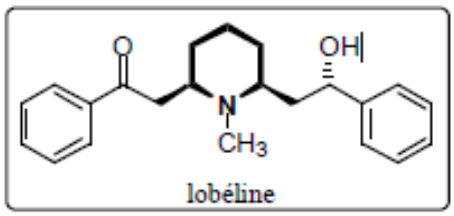
2) الرمان *Punica granatum* // الفصيلة الآسية Myrtaceae (الرمانية Punicaceae):

✓ **الجزء المستعمل:** القشور وخاصةً قشور الجذر

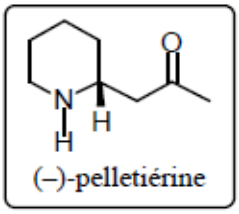
✓ المكونات الفعّالة: قلويدات البيللتيرين pelletierine (بنسبة 6%) ونظيره isopelletierine، الميتيل بيللتيرين والبيلليتيرين الكاذب pseudopelletierine، + مواد عفصية 28%.

✓ التأثير والإستعمال الدوائي:

- تأثيرالبيللتيرين طارد للديدان Anthelminthique (خاصةً الدودة الوحيدة)
- قابض astringent في معالجة الاسهال
- ملاحظة: عصير الرمان غني بالمركبات الفينولية، يُقلّل استهلاكه المنتظم الأخطار القلبية الوعائية كما أنّه يُحسّن من صيغة شحوم الدم عند المصابين بارتفاع الكوليسترول



lobéline



(–)-pelletiérine

B. أميدات البيبيريدين Amides pipéridiniques:

1) الفلفل الأسود *Piper nigrum* // الفصيلة الفلفلية Piperaceae:

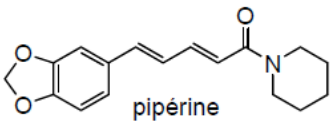
✓ الجزء المستعمل: الثمار والبذور

✓ المكونات الفعّالة:

- زيت عطري Huile essentielle (1-3,5%): يتكون بشكل أساسي من مركبات تربينية مثل: بينين، ليمونين، فيلاندرين
- مركبات أميدية (5-10%): مسؤولة عن الطعم الحارق، المكون الأساسي:البيبيرين Piperine

✓ التأثير والاستعمال الدوائي:

- منشط معدي وفاتح شهية، يعتبر من التوابل المهمة وحافظ للأطعمة (الأخضر والأبيض والأسود)
- يستعمل خارجيا كمادة محمرة للجلد (منفطة)
- قلويد البيبيرين: مثبط للجملة العصبية المركزية ومضاد للاختلاج + مضاد للجراثيم، للالتهاب، وللأكسدة

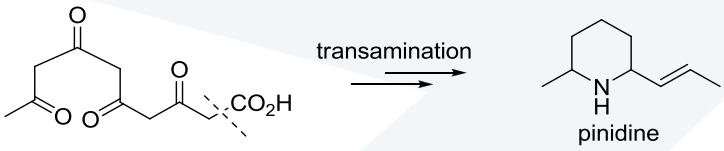


pipérine

C. القلويدات البيبيريدينيّة غير المشتقة من الحمض الآميني الليزين:

تحتوي بنيتها على حلقة بيبيريدين + سلسلة أليفاتية جانبية قصيرة أو طويلة = بينيدين

➢ **الاصناع الحيوي للبينيدين:** تُصنّع حيوياً من البولي أسيتات التي ينضم إليها ذرة آزوت

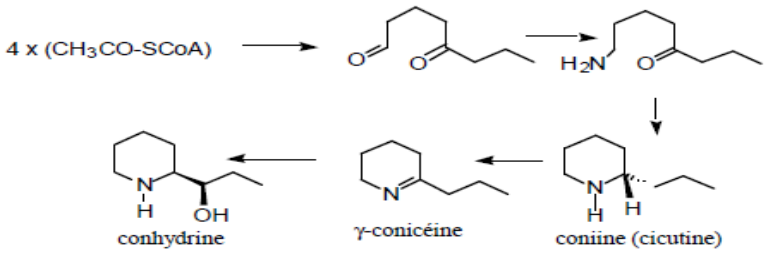


1) الشوكران *Coniumm aculatum* // الفصيلة المظلية أو الخميّة Apiaceae (Ombelliferae):

✓ **الجزء المستعمل:** الثمار، (سبب موت سقراط)

✓ **المكونات الفعّالة:**

- الكونئين coniine والكونهيدرين conhydrine ومشتقاتهما.
- الثمار الناضجة: تحوي حتى 1,5 % من القلويدات.
- في الأعضاء النباتية الأخرى: يكون الكونسئين γconiceine هو المركب الرئيسي خاصةً في النبات الفتي (هذا المركب أكثر سمية من الكونئين بـ 6-8 مرات)



✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- الكونين: يمنع النقل العصبي في مستوى العقد والوصل العضلي العصبي ← مما يُسبّب شلل تدريجي يصل لعضلات التنفس مؤديا للموت
- الثمار الجافة: استعملت في السابق كمسكن للألم وكمهدئ، ليس لها استعمالات طبية الآن
- استعمل من قبل الإغريق لقتل المحكومين بالإعدام

D. قلويدات مشتقة من حمض النيكوتينيك Nicotinique.ac :

تمتلك سلف أو طليعة هي حمض النيكوتينيك يوجد في:

1) أنواع التبغ مثل *Nicotiana tabacum* // الفصيلة الباذنجانية Solanaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:** قلويدات (0,6 – 9 %)

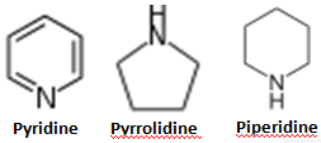
- النيكوتين: هو عبارة عن زيت طيار ويُشكل 93 % من القلويدات الاجمالية

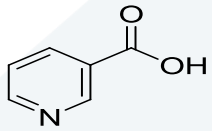
- **قلويدات** أخرى ذات بنى قريبة: النورنيكوتين 3 % من مجمل القلويدات، الأنابازين 0,5 % والأناتابين 4 %

توجد هذه القلويدات على شكل: أملاح لحمض الماليك وحمض السيتريك

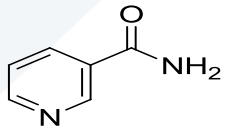
✓ **البنية:**

- النيكوتين = حلقة بيريدين + حلقة بيروليدين
- الأنابازين = حلقة بيريدين + حلقة بيبيريدين

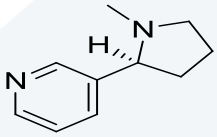




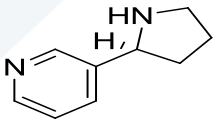
nicotinic acid
niacin/ vitamin B3



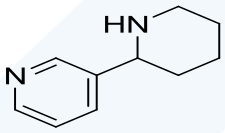
nicotinamide



nicotine

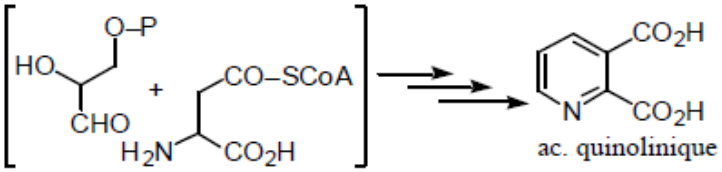


nornicotine

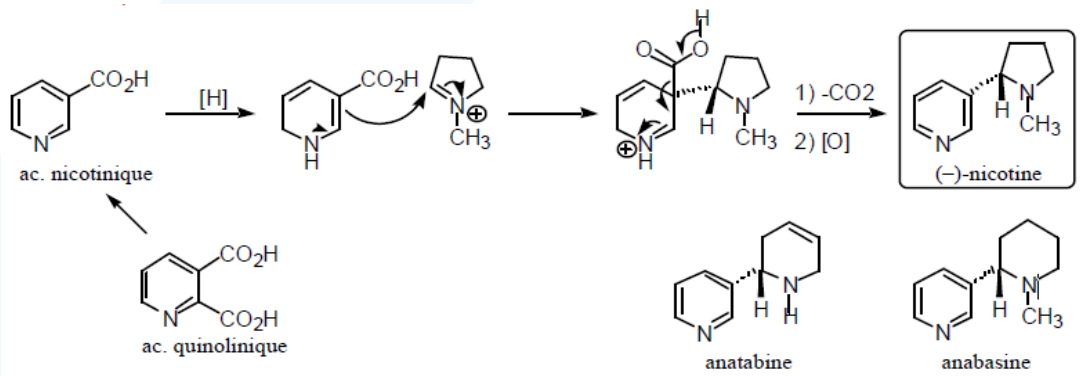


anabasine

✓ **التصنيع الحيوي لقلويدات التبغ:**



Glycéraldéhyde + aspartate



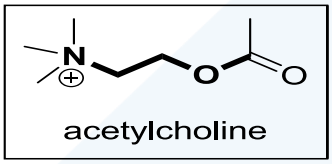
✓ **التأثيروالاستعمال الدوائي:**

- **النيكوتين: تأثيره منبه للتنفس بجرعات قليلة، بالعكس يُثبّط التنفس بجرعات كبيرة**
- **يُقلّل من الشهية، ولكنّه يُسبب الإدمان Addictif**

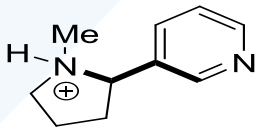
- **التبغ المعد للتدخين: يحوي أكثر من 4000 مركب، من بينها أكثر من 60 مركب معروفة بتأثيرها المسرطن والتي تتشكل نتيجة عملية الاحتراق غير الكامل**
- **يُسبّب التدخين أيضا التصلب العصيدي، التهاب القصبات الحاد، النفاخ الرئوي،**
- **يُحسّن التدخين** الذاكرة: عن طريق تحريض نقل الإشارات العصبية لذلك نجد أن مرض الزهايمر Alzheimer قليل الحدوث عند المدخنين
- **يظل التدخين أول سبب للوفيات في المجتمعات المتحضرة**
- **يستعمل المدخنين النيكوتين لمساعدتهم على وقف التدخين (علكة، بخاخات انفية، لصاقات)**
- **يُستعمل: مبيد حشرات Insecticides، مبيد فطريات Fongicides**
- **القلويد** الحر أشد سمية من الشكل الملحي لذلك استعمل الصابون مع الوصفات لضمان الوسط القلوي ولإعطاء صفات فعّالة على السطح.
- قلويدات التبغ الأخرى لها صفات قاتلة للحشرات والفطريات أيضا

✓ **السميّة:**

يمتّع النيكوتين بسميّة شديدة على الإنسان بسبب تأثيره على الجهاز العصبي حيث يُؤثّر على مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية، ويعود ذلك إلى تشابه بنيته مع بنية الأستيل كولين.



acetylcholine



nicotine

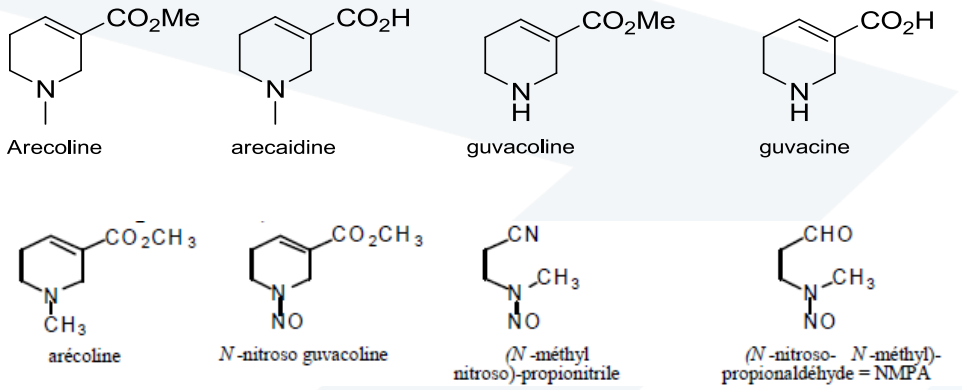
2) شجرة جوز الفوفل (أريكا / كوثل) *Arecacatechu*// الفصيلة الفوفلية Arecaceae أو النخيلية (Palmaceae):

✓ **الجزء المستعمل:** البذور، الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:** قلويدات

- **أركولين:** القلويد الأساسي، تأثيره منبه (0,2 %)،
- بقية القلويدات (0,45 %): تتركب من جزيئات قريبة البنية، تحتوي نواة بيريدينة (مهدرجة) مثل الـ :

أريكايدين Arecaidine، جوفاسين Guvacine (تتراهيدرونيكوتينيك أسيد)، جوفاكولين Guvacoline



- **الفينيتيلامينات**: مسكالين mescaline، N - ميتيل مسكالين N_methylmescaline ، N -اسيتيل مسكالين N_acetylmescaline ، لوفوفورين Lophophorine (يعود لهذه القلويدات التاثير المخدر والمهلوس)

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

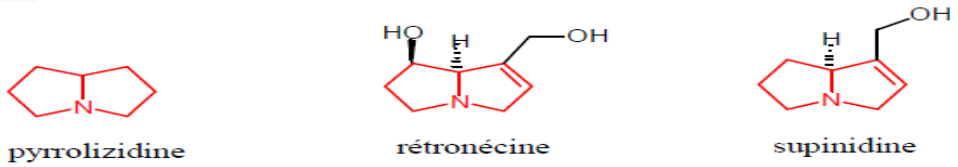
يمتلك الأركولين في الأساس والجوفاسين تأثير:

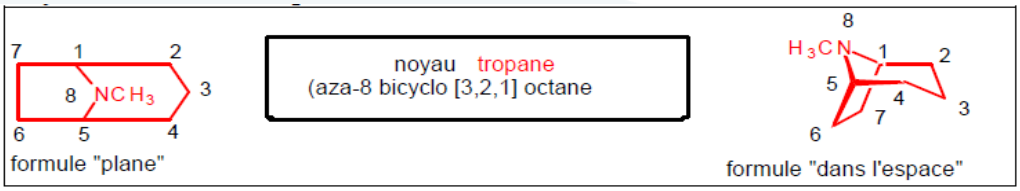
- منبه لمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية،
- مقلّد للعصب نظير الودي para-sympathomimétique، يُقبّض الحدقة
- طارد للديدان: Anthelmenthique تأثيره مُخبّل لعضلات الديدان، يزيد الحركة الحولية (ممّا يُفسّر آلية قذف الديدان خارجاً)، استعمل خاصّةً في الطب البيطري
- يُعالج مشاكل الأمعاء والجهاز الهضمي
- تُمزج البذور مع بعض النباتات المنكهة، وقد يتم لفها بأوراق نبات التنبول (اليقطين الهندي) Piper betle من الفصيلة الفلفليّة Piperaceae، ثم تمضغ من أجل الحصول على التأثير المنبه والإحساس بالنشوة، يتلوّن لعاب المتعاطين بالأحمر والأسنان بلون برتقالي.

ثانياً) القلويدات المشتقة من الأورنيثين ornithine:

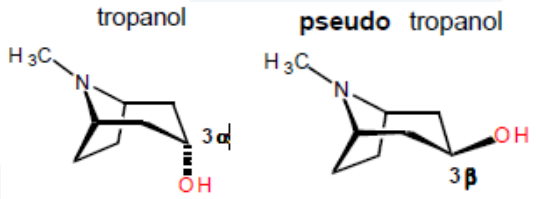
i. البنية: = نواة التروبان noyau du tropane

- التي تتشكّل من = التحام نواة N-ميتيل **بيبيريدين** N-methylpiperidine + N-ميتيل **بيرّوليدين**-N methylpyrrolidine ⟵ **تشكل نواة** aza-8-bicyclo [3,2,1] octan

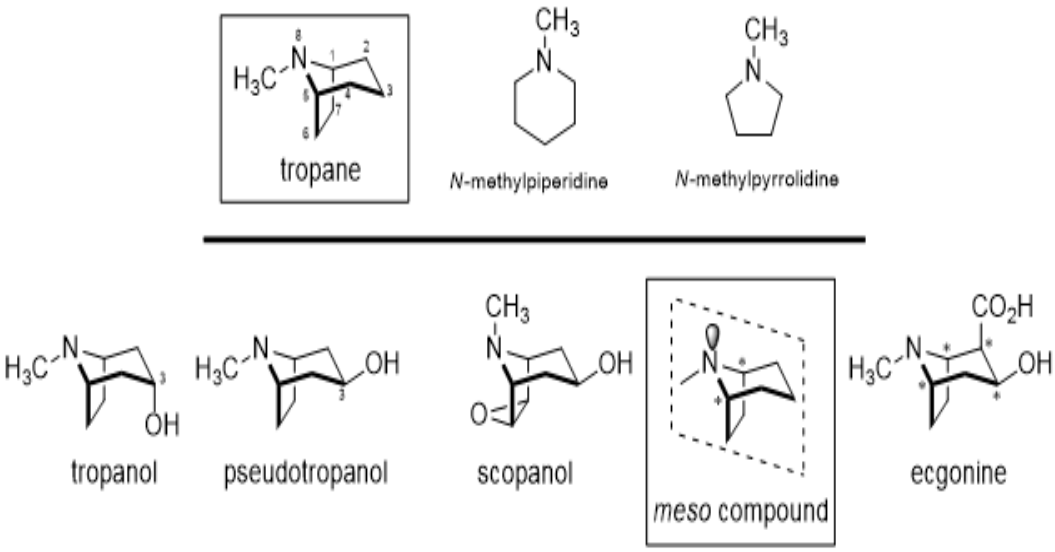




- يحمل **الكربون الثالث** وظيفة **غولية** أو كحولية fonction alcool:



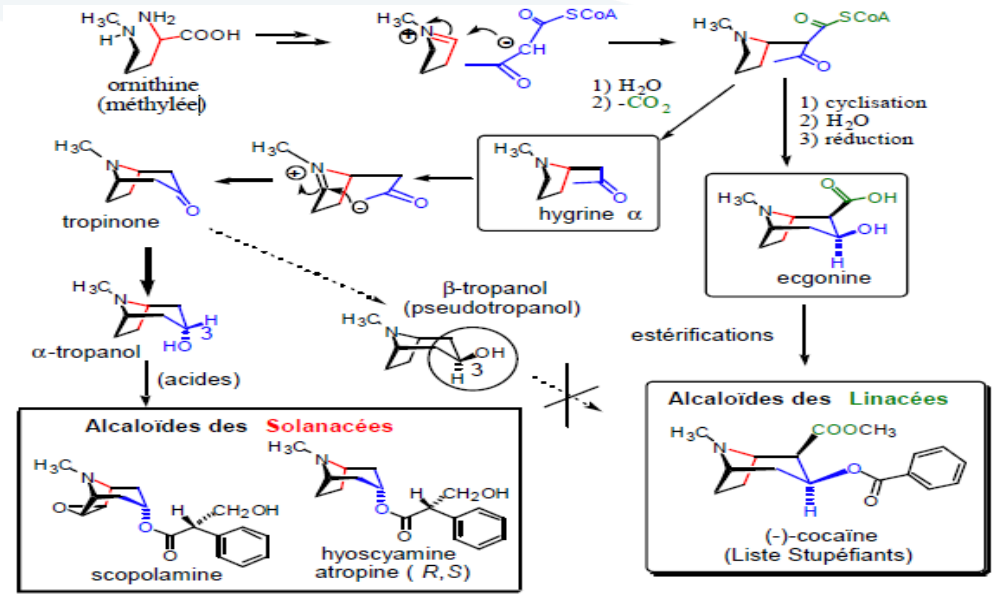
- يتمّ **أسترة** estérifié **الوظيفة الغولية** بواسطة **حموض مختلفة**:



- التواجد طبيعياً: توجد بشكل أسترات لاغوال تروبانية وحموض ذات بنية متنوعة
- الثباتية: غالبا غير ثابتة، لذلك يجب الحذر عند استخلاص النباتات وعند التجفيف
- التوزّع: نسبياً محدود، في الباذنجانية Solanaceae، بروطية Proteaceae، كتانية Linaceae (حمراوات الخشب Erythroxylaceae (كوكائية))، محمودية (عليقية) Convolvulaceae، أوفوربية Euphorbiaceae
- يُعّد الإغونين: أحد أشباه قلويدات التروبان الموجودة في الكوكا، التي لها علاقة بنيوية مع الكوكايين

ii. التصنيع الحيوي لنواة التروبان:

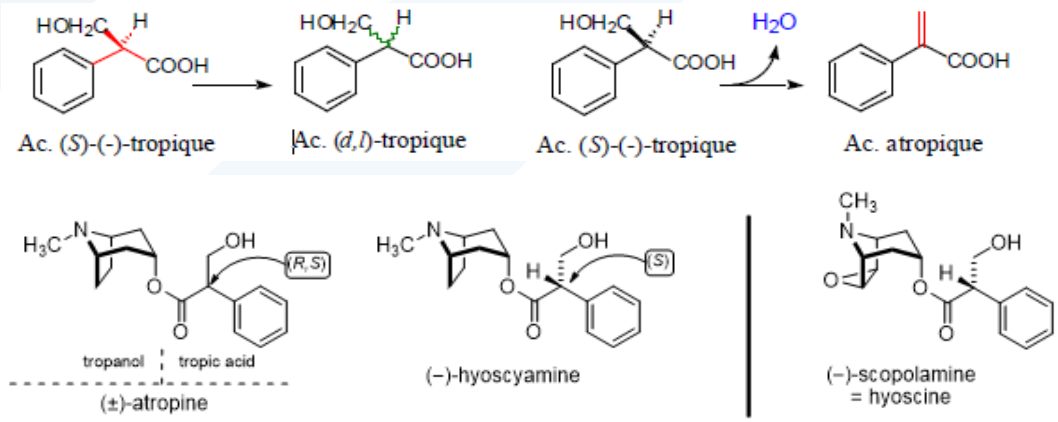
عند نباتات **الفصيلة البانجانية والكتانية**: خليط أو مشترك mixte من (acétates + ornithine) =



iii. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

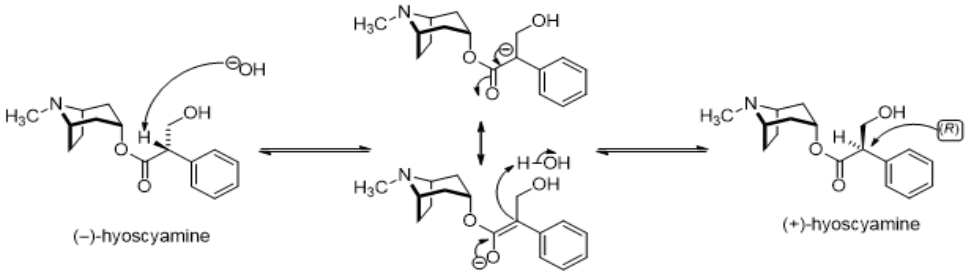
✓ البنية الكيميائية: استرات لغول تروباني مع حمض التروبي:

- بالترازم يُعطي حمض تروبي acide d,l-tropique → racémisation
- بنزع الماء يُعطي حمض أتروبي acide atropique → déshydratation



✓ **الثباتية**: تكون قليلة

- الحلمهة في وسط حمضي أو قلوي تُعطي ← غول تروباني وحمض تروباني
- يتصف الهيوسيامين اليساري أو الميسر (-) -hyoscyamine بعدم الثبات حيث يترازم معطياً ← أتروبين وذلك في حالات: الظروف السيئة للحفظ والاستخلاص، الوسط قلوي، الحرارة



iv. تفاعلات الكشف / الذاتية:

- الكواشف العامة:
  - دراجندروف: ← راسب برتقالي
  - كاشف ماير: ← راسب أبيض كريمي
  - كاشف واغنر: ← راسب أحمر
  - حمض العفص: ← راسب أصفر
  - كلور الزئبق: ← راسب أبيض
- التفاعلات الخاصة بالأتروبين:
  - تفاعل فيتالي مورين Vitali-Morin (HNO_3 fumant + KOH, acétone): محلول للاتروبين بالكلوروفورم أو الكحول، يُبخر حتى الجفاف، يُبرّد، تُضاف قطرتين من حمض الآزوت الكثيف و يُبخّر حتى الجفاف، يُبرّد و يُضاف محلول البوتاس الغولي 10 % فيُعطي لون بنفسجي
  - تفاعل مع بارا دي ميتيل أمينو بنز ألدهيد: محلول القلويد في الكلوروفورم، يُضاف إليه بضع قطرات من الكاشف، يُسخّن، فيُعطي لون كرزي
  - تفاعل جيراد: يُضاف للقلويد محلول لكلور الزئبق في الإيتانول 50 % ← مع:

الأتروبين: لون أحمر، الهيوسيامين: لون أحمر، الهيوسين (السكوبولامين): لون أبيض

v. الخصائص الدوائية Propriétés Pharmacologiques:

شالّة أو حالّة لنظير الودي Parasympatholytiques، مخدّرة موضعية Anesthésique local، تُستخدم غالباً كترياق لبعض الغازات السامة للأعصاب Gaz neurotoxiques في المعارك

vi. المصادر:

A. الفصيلة الباذنجانية Solanaceae:

✓ السميّة: تُعدّ نباتات سامة، بجرعات عالية كل أجزاء النبات سامة

✓ الأهمية الصيدلانية:

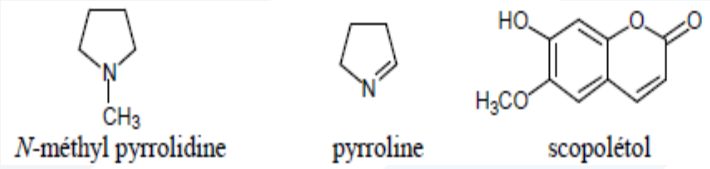
- تتميّز بأنّ غالبية نباتاتها دستورية، تملك تأثيرعلاجي على الجهاز العصبي المركزي
- قلويدات: الأتروبين، الهيوسيامين والسكوبولامين
- تأثيرها شالّ أو حالّ لنظير الودي Parasympatholytiques (خافضة للضغط)، **توجد في نباتات:**

1) اللفّاح (ست الحسن) *Atropa belladonna*:

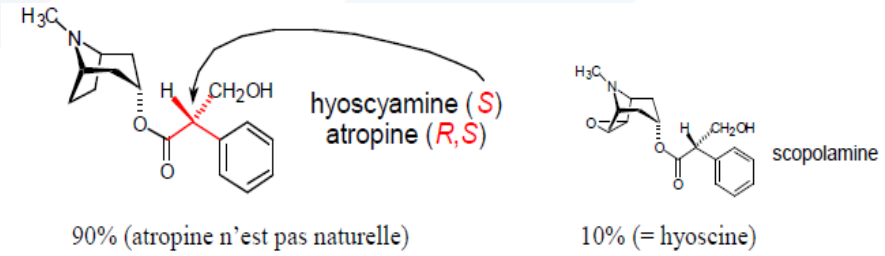
✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:**

- آمينات طيارة:



- المحتوى الكلّي للقلويدات (أتروبين، هيوسيامين وسكوبولامين): 0,3-0,6%، الهيوسيامين أكثر من 90 %، السكوبولامين أقل من 2 %



2) الداتورا (البرش) *Datura stramonium*:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:**

المحتوى الكلّي للقلويدات (أتروبين، هيوسيامين وسكوبولامين): 0,45-0,2 %، هيوسيامين 2% / سكوبولامين 1%

3) البنج الأسود *Hyoscyamus niger*:

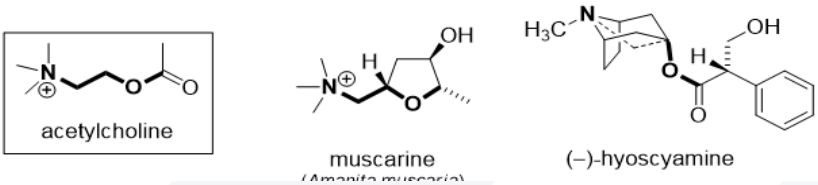
✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:**

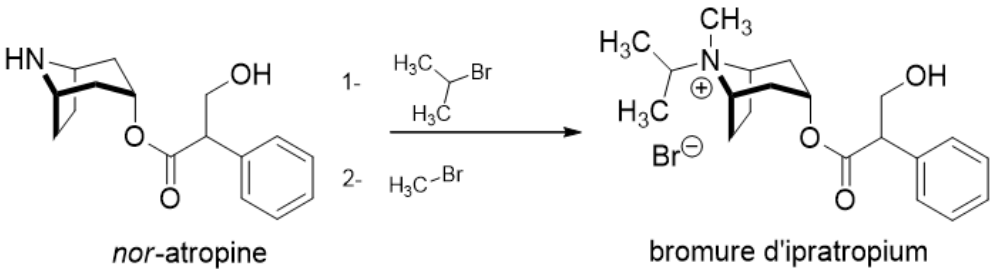
آمينات طيارة، المحتوى الكلّي للقلويدات (أتروبين، هيوسيامين وسكوبولامين): 0,015 - 0,045 % ، الهيوسيامين هو المركب الرئيسي، نسبة السكوبولامين حتى 25 %

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- خصائص حالة لنظير الودي، Hyoscyamine > Atropine > Scopolamine
- حاصر تنافسي للمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية



- **الأتروبين:**
  - التخدير/الإنعاش
  - طب العيون/ موسع للحدقة (لفحص قعر العين)
  - علاج الإفرازات الزائدة للعاب
  - معالجة الأعراض الجانبية لداء باركينسون
  - مضاد تشنج (مغص، نوبات الحصاة الكلوية، القرحة العفجية)
  - يُستخدم النور أتروبين كمادة أولية بالاصطناع النصفي المستعمل كموسع قصبي، مضاد احتقان أنفي



- **السكوبولامين:**
  - مضاد للتشنج (آلام بطنية مجهولة)
  - في حالات التعرق وإفراز اللعاب الزائدين
  - في حالات التعب العام

B. الفصيلة الكتانية Linaceae (حمراوات الخشب Erythroxylonaceae):

تحتوي على قلويدات تروبانية: مثل الكوكا (= قلويدات الكوكائينات: مخدرة موضعية Anésthésiques locaux)

1) أنواع الكوكا *Erythroxylum spp.*:

يوجد نوعين مهمّين لاستخلاص الكوكائين : *E. coca & E. novogranatense*// تنتمي لها الأصناف:

a) *coca var. coca* : أطراف بيضوية عريضة ، خضراء داكنة، تُزرع في البيرو + بوليفيا

b) *novogranatense var. Truxillense*: أطراف ضيقة جدًا ، خضراء شاحبة)

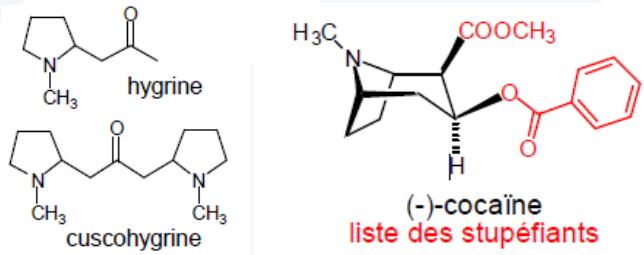
c) *novogranatense* var. novogranatense البوليفي Bolivianum

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق المجففة التي تتميز بوجود خطين موازيين للعصب المركزي

- المنشأ: أمريكا الجنوبية، استعملها السكان الأصليين الذين كانوا يمضغون الأوراق بعد مزجها بالكلس لمساعدتهم على تحمل الجوع والعطش، يعود السبب لكونها ذات تأثير مخدر موضعي
- تُثبّط الخلايا القاعدية في المعدة وتمنع إفراز حمض كلور الماء
- يُستخدم فقط 1-2% من النبات المنتج للصناعة الدوائية، تُستخدم بقية الكمية بطرق غير شرعية

✓ **المكونات الفعّالة:**

- أسس طيارة (هيغرين، كوسكوهيغرين)،
- قلويدات تنتج من الإيغونين (أهمّها الكوكائين)، المحتوى الكلّي للقلويدات 2,5 %، يُشكّل الكوكائين 50 % منه، وهو عبارة عن أستر لحمض البنزوئيك مع تروبانول من نمط Ecgonine

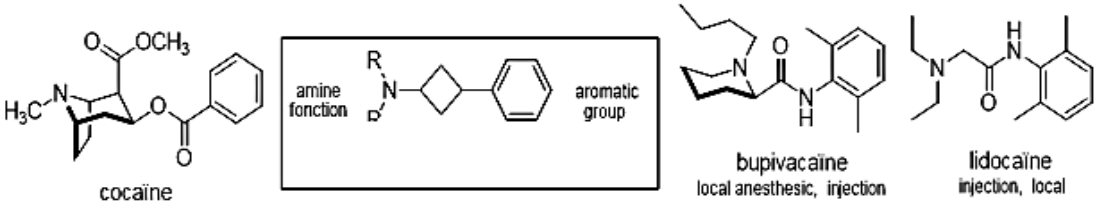


✓ **الخواص الفيزياكيميائية:**

- بشكل كلورهيدرات: يعطى عن طريق الحقن الوريدي.
- بشكل حر: يكون طيار، لذلك يستعمل من قبل متعاطي المخدرات عن طريق الشم، قابل للامتصاص بشكل كبير عن طريق الرئتين.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تثبيط التقاط السيروتونين والدوبامين والنورأدرينالين، تثبيط Monoamineoxidases (MAO) ← تأثيرات مركزية ومحيطية
- تثبيط قنوات الصوديوم الغشائية ← تأثير مخدر موضعي



➢ ملاحظة: اعطت بنية الكوكائين نموذجا **لاصطناع مواد مخدرة** هامة مثل **الليدوكائين والبوبيفاكائين**.

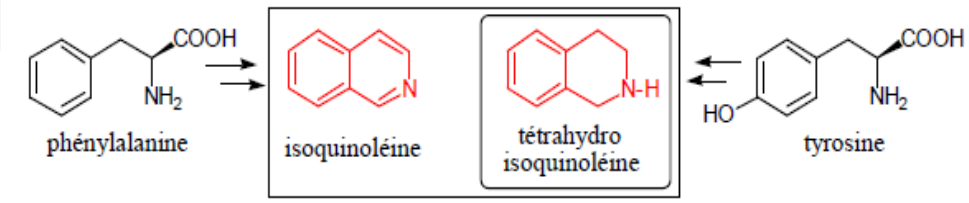
ثالثاً) القلويدات المشتقة من الفينيل آلانين phenylalanine:

البنية: = **نواة الإيزوكينوليك noyau d' isoquinoléiques** +

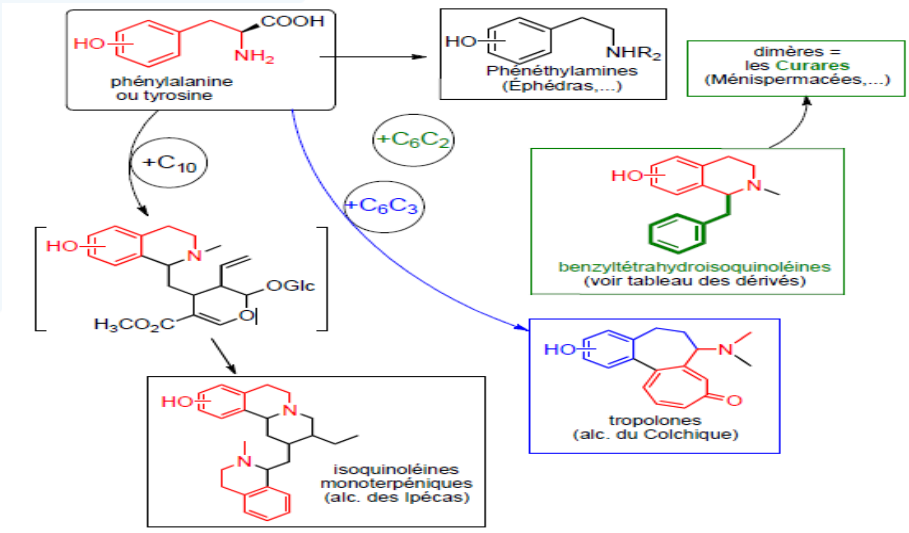
ورباعي هيدروإيزو-كينولين noyau du tétrahydro Isoquinoléique

- تُعدّ القلويدات المشتقة من الفينيل آلانين Phénylalanine والتيروزين Tyrosine: قلويدات أحادية الأمين، لديها خصائص دوائية propriétés pharmacologiques، فعّالة ضد نوبات الصداع النصفي migraine، (مثل: الكاتينون Chatinone عند القات// الحرابية).
- تتصف قلويدات الإيزوكينولئين Isoquinoléines: ببنية أساسية ذات حلقة بنزو بيريدينbenzo-pyridine، (مثل البابافيرين الذي يتم الحصول عليه من أفيون الخشخاش المنوّم// الخشخاشية).

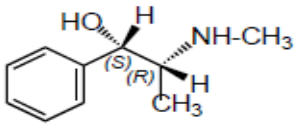
i. البنية العامة:



ii. نمط النواة والتصنيف:

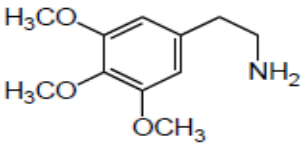


iii. أمثلة عن قلويدات الفينيل اتيل آمين **Phényléthylamine**:



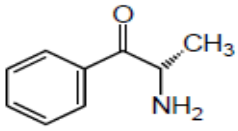
(-)-éphédrine
(*Ephedra sp.*)

Gnétacées



mescaline
(*Echinocactus williamsii*)
"mescal buttons"

Cactacées



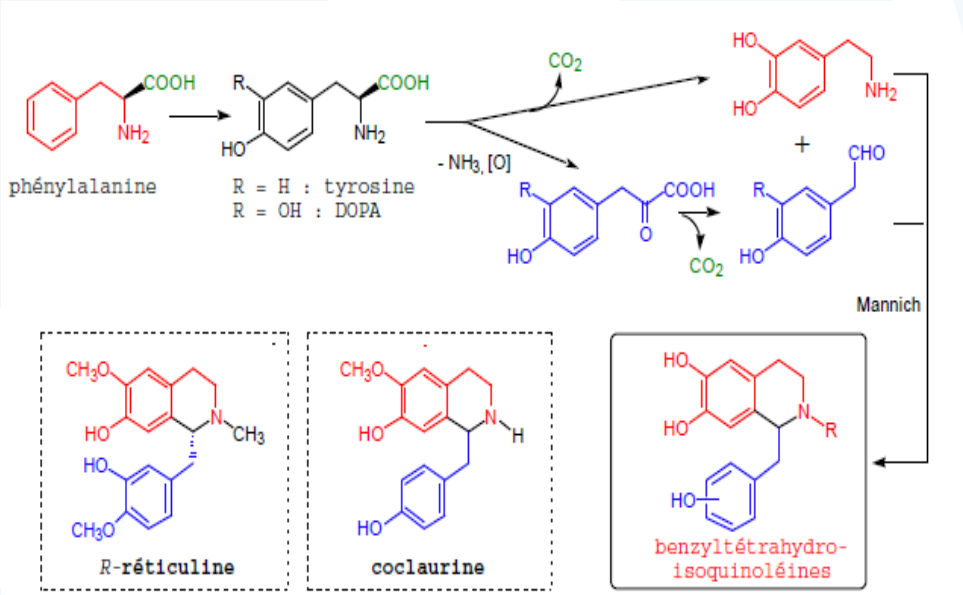
cathinone
(*Catha edulis*)

Celestracées

iv. التصنيع الحيوي لإيزو (أو رباعي هيدرو) – إيزوكينولئين iso (ou tétrahydro) –isoquinoléique:

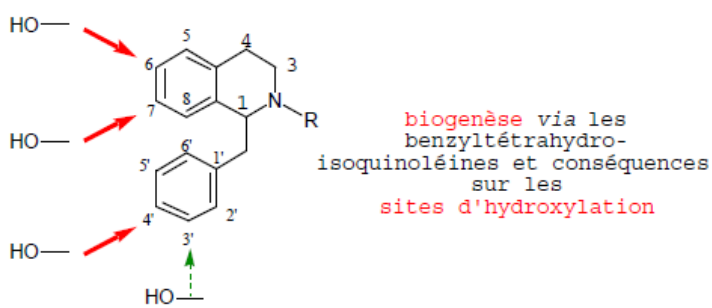
انطلاقاً من الأحماض الآمينية السلف بعد:

- نزع الكربوكسيل ← الدوبامين décarboxylation → dopamine
- نزع الآمين ← حمض دي هيدروكسي فينيل بيروفيك Désamination → ac. dihydroxyphénylpyruvique

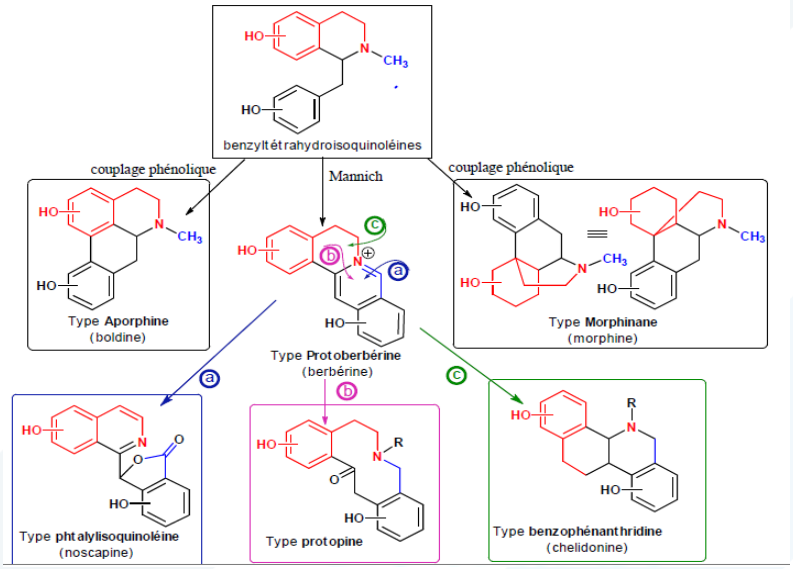


➢ عبر البنزيل رباعي هيدرو إيزوكينولئين:

→Squelettes aporphines et Morphinanes



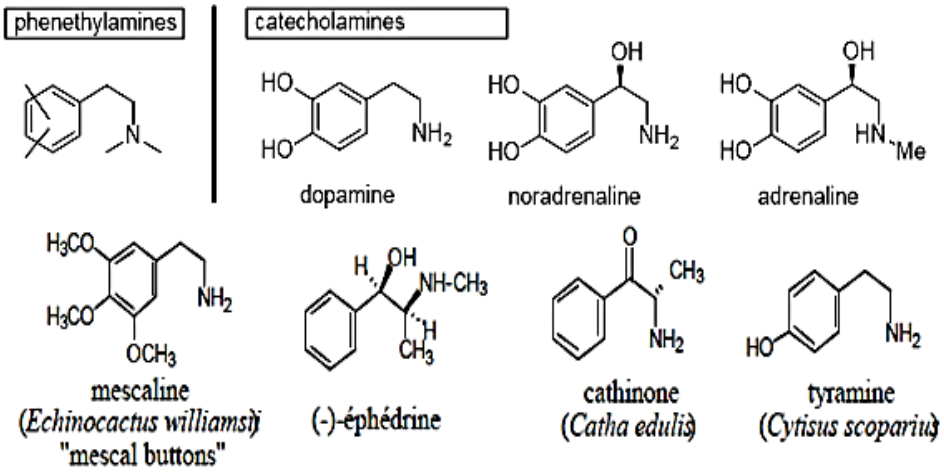
➢ الحلقنة بنمط مانيش: ← هيكل بروتوبربرين squelette → Cyclisation de type **Mannich**: **protoberbérin**



٧. **التوزيع النباتي**: توجد في الفصائل التالية:

الخشخاشية Papaveraceae (الخشخاش المنوّم)، الفومارية Fumariaceae (الفوماريا Fumaria)، الخوذانية (الضفدعية) Renonculaceae (خاتم الذهب)، المونيمية Monimiaceae (البولدو)، الفويّة Rubiaceae (عرق الذهب)، القمرية Ménispermaceae (الكورار)

vi. الفينيل آمينات **les phénéthylamines**: شبيهة بالكاتيكول أمينات مما يعطيها فعالية بيولوجية



I. الأمينات البسيطة:

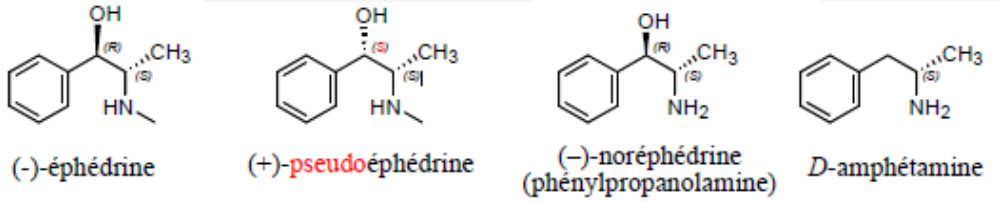
= القلويدات المشتقة من الفينيل ألانين

1) الإفيدرا *Ephedra equisetina* و *E. sinica* // الفصيلة الإفدرية Ephedraceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأغصان، نبات شجيري من أصل آسيوي (الأنواع المحتوية على قلويدات)

✓ **المكونات الفعّالة:**

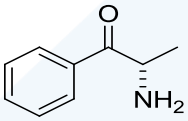
المحتوى الكلي للقلويدات (1-2.8%)، الرئيسي هو: الإيفدرين éphédrine بنسبة 90% والبسيدوإيفدرين pseudoéphédrine، يتم حالياً الحصول على هذه القلويدات بالاصطناع الكامل.



✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- تأثير مقلد للودي غير مباشر: موسع قصبي، تنبيه الحملة العصبية المركزية، يُسبّب بجرعات عالية قلق، رجفان، اضطرابات نفسية.
- النبات: من أجل المساعدة على فقد الوزن، يستعمل كمنشط عند الرياضيين
- الإفدرين: احتقان أنفي، التهاب الأذن الخارجي، محاليل حقن بالعناية القلبية، بطب الأسنان
- البسيدوإفدرين (أقل سمية): احتقان أنفي وحيداً أو بالمشاركة مع الباراسيتامول، في مضادات الاحتقان النهارية مع الباراسيتامول لا يُسبّب النعاس (ليلا باراسيتامول + ديفينيل هيدرامين)، بالمشاركة مع الإيبوبروفين، بالمشاركة مع مضاد هيستامين

2) القات *Catha edulis* // الفصيلة الحرابية Celastraceae:



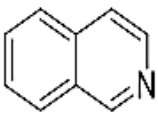
cathinone

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

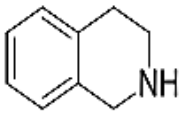
✓ **المكونات الفعّالة:** جزيئات من نمط كاتينون Cathinone بكميات شديدة التغاير (0,35 %)

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:** تُستعمل الأوراق الطازجة، فعاليتها أمفيتامينية، يُسبّب اعتمادا نفسياً (معتدل)

II. القلويدات الإيزوكينولية:

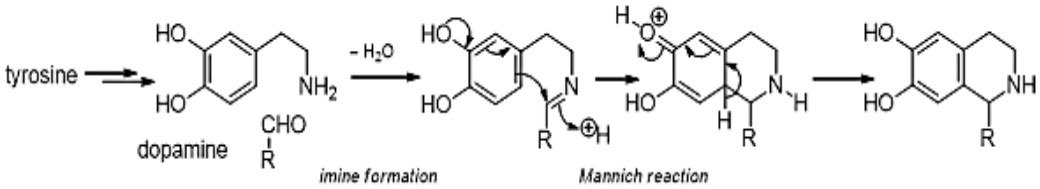


isoquinoline

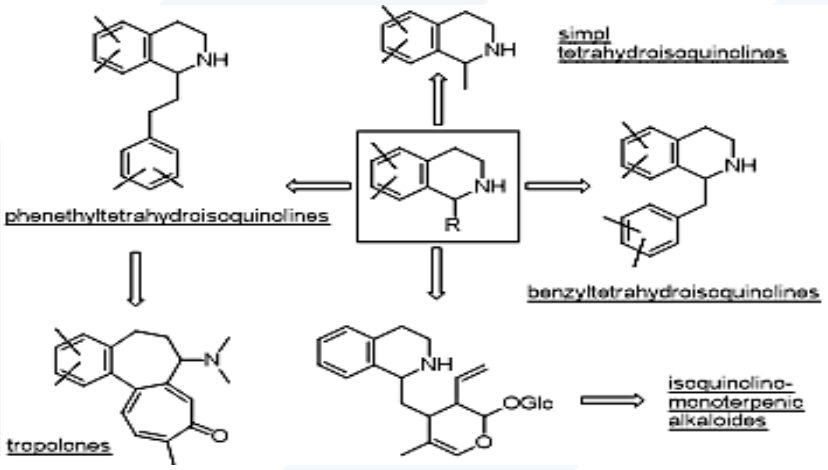


tetrahydroisoquinoline

i. **البنية الأساسية والتصنيع الحيوي: تتشكّل النواة الأساسية بدءاً من حمض التيروزين** بواسطة تفاعل مانيش، وتتشكّل حلقة التراهيدروإيزوكينولين بواسطة تفاعل *Pictet-Spengler*



تظهر بالمخطط الآتي **الأنماط البنوية الموجودة بالمركبات الطبيعية**، تختلف فيما بينها باختلاف الجذر R



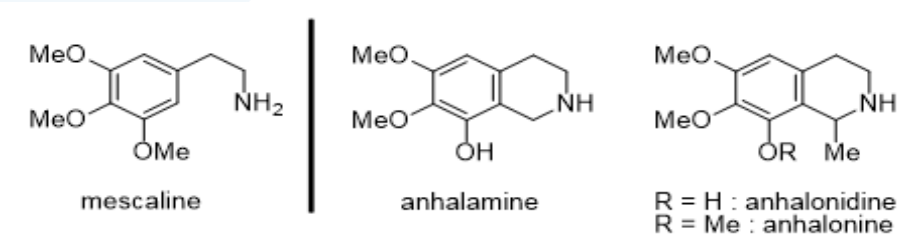
III. أمثلة القلويدات التراهيدروإيزوكينولية البسيطة:

1) الصبّار الأمريكي (Peyotl) *Lophophora williamsii* // الفصيلة الصبّاريّة Cactaceae:

- **وصف النبات:** نبات صحراوي، منتفخ، طري غير أبري، الساق طرية،منشأه شمال المكسيك وتكساس، تُقطّع الأجزاء الهوائية لشرائح، ثم تجفيفها تحت الشمس قبل استعمالها، نمو النبات بطيء.

✓ **الجزء المستعمل:** الاجزاء الهوائية

✓ **المكونات الفعّالة:** محتوى كلي للقلويدات (8-9%) أهمها: الميسكالين، التراهيدروإيزوكينولات البسيطة



✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- يصنف هذا العقار مع المهلوسات الممنوعة
- استعمال تقليدي قديم جدا > 3000

- استعمله الهنود الحمر المكسيكيين في الطقوس الدينية من أجل الحصول على تأثير مهلوس مما يسمح لهم (حسب اعتقادهم) بالتواصل مع الآلهة ويتراءى للمتعاطين خيالات ملونة غريبة.

IV. القلويدات المشتقة من نواة البنزيل تتراهيدروإيزوكينولين:

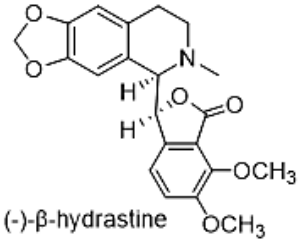
1) خاتم الذهب *Hydrastis canadensi* // الفصيلة الحوذانية Renonculaceae:

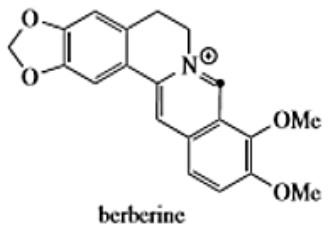
✓ **الجزء المستعمل:** الجذامير المجففة

✓ **المركبات الفعالة:** الهدراستين والبربرين

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- رافع للضغط الشرياني (هيدراستين 2.5%)، خافض للضغط الشرياني (بربرين 3%)
- مضاد بكتيريا (مكورات عنقودية وعقدية، عصيات تيفية .)، مضاد للحساسية، معالجة القرحة





V. القلويدات المشتقة من نواة البنزيل تتراهيدروإيزوكينولين المعدّلة/ نمط أبورفين Aporphine:

1) البولدو *Peumus boldus* // الفصيلة المونيميّة Monimiaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:**

- زيوت عطرية 1-3% مكونة بشكل أساسي من أحاديات تربين (ليمونين، بينين، سيمين، لينالول، سينيول، اسكاريدول.) - فلافونوئيدات
- المحتوى الكلي للقلويدات: 0,5-0,2%، البولدين (القلويد الرئيسي)، الإيزوبولدين
- البولدين: هو قلويد فينولي قليل الانحلال بالماء وينحل بالمحاليل القلوية المدّدة
- يُعطي: مع فوق كلور الحديد لون أخضر مزرق، ومع حمض الآزوت لونا أحمر

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- مفرّغ للصفراء (البولدين)، داعم للكبد، منشط للهضم وملين،
- مدر (فلافونوئيدات)، طارد للديدان: الأسكاريدول

- تأثير على الجملة العصبية المركزية بجرعات عالية (مركن) غير مستخدم لهذا التأثير

VI. قلويدات مشتقة من نواة البنزيل تتراهيدروإيزوكينولين/ نمط (+) -Bis-benzyltetrahydroisoquinoline:

1) الكورار Curares:

- هو سمّ للسهام: استعمله الهنود في أمريكا الجنوبية، يُدعى **بالموت الطيّار**، يحتوي > 30 مركب نباتي مختلف
- تختلف التركيبة: بشدة من فصيلة لأخرى، يحضر من نباتات الغابات الأمازونية الممطرة
- تُحضّر الخلاصات الجافة: من خشب وسوق نباتات عديدة، سحقها، ثم تعطينها بالماء، بعد ذلك تركيز الخلاصة السائلة بالتسخين على النار، قد يُضاف لها مواد نباتية أخرى لإعطائها قوام لزج يُساعدها على الالتصاق بالسهام أو غيرها من الأسلحة
- **تصنيف الكورار والأصل النباتي:**

يوجد 3 أنواع من طرق تحضير الكورار حسب نوع الوعاء التقليدي المستخدم:

a) كورار القصب (Curares en tubes ("tubo-curares:

- الفصيلة **القمرية** Meinispermaceae: // نبات *Chondrodendron tomentosum*،

b) كورار القرع (Curares en calebasses (Calabash curare:

- الفصيلة **الكشلية** Loganiaceae: // نباتات *Strychnos toxifera*،الأصل: كولومبيا، فنزويلا غالباً

c) كورار الفخار (Curares en pots d'argile (Pot curare: **مزيج** من **الفصيلتين** القمرية والكشلية

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المكونات الفعّالة:**

= قلويدات الكورار، محتوها الكلي (4-7%)

- أهم مكونات كورار نباتات الفصيلة القمرية: قلويدات من نمط (+)-Bis-benzyltetrahydroisoquinoline مثل: (+) - التوبوكورارين (+)-tubocurarine بشكل أمين رابعي منحل في الماء، الكورين curine والإيزوكوندرودندرين isochondrodendrine
- اهم مكونات كورار نباتات الفصيلة الكشلية: أكثر تعقيدا لكن تم تحديد ذاتية حوالي 12 قلويد لها بنيات شبيهة بالستركنين strychnine مثل: البروتوكورين protocurine، توكسيفيرين toxiferine

✓ **آلية تأثير الكورار:**

- تنافس مع الأستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية.

- يُوقف السيالة العصبية في مستوى اللويحات العضلية -العصبية ← موت نتيجة توقف عضلات التنفس عن القيام بعملها

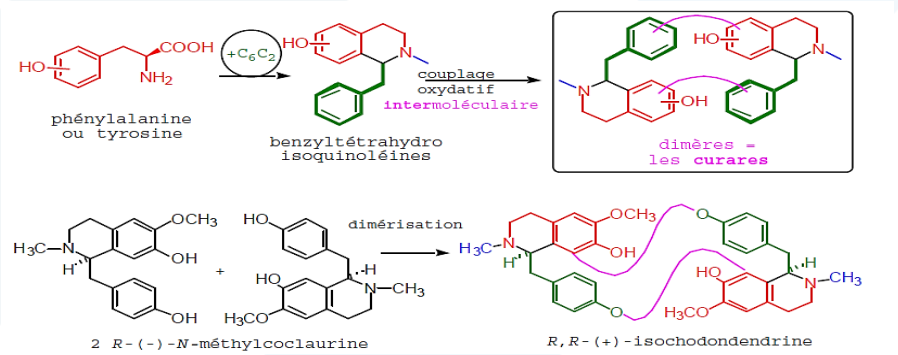
- الإسعاف: تنفس اصطناعي + مضادات الأستيل كولين استراز مثل الفيزوستغمين والنيوفيزوستغمين

✓ **إستعمال الكورار:**

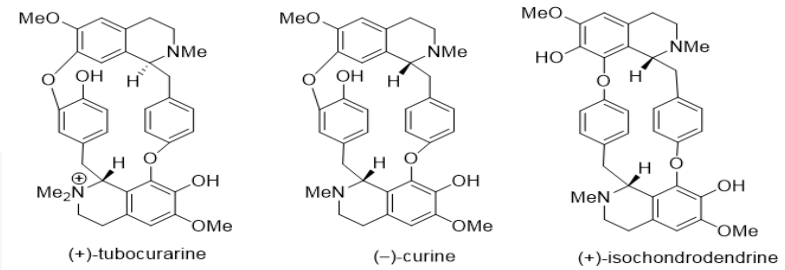
- في الطب: ليس فعّال عن طريق الفم، إنّما يُعطى ← 10 – 15 ملغ كلورور التوبوكورارين بشكل حقن وريدي، فيُقلّل جرعة المادة المخدرة: ← مرخي عضلي في العمليات الجراحية للبطن interventions chirurgicales abdominales (لوجود وظيفة الأمونيوم الرباعيّة يُسبّب شلل تدريجي في العضلات المخطّطة)

- لخلاصة الكورار تأثير إيجابي ببعض الاضطرابات العصبية (داء باركينسون والكزاز)

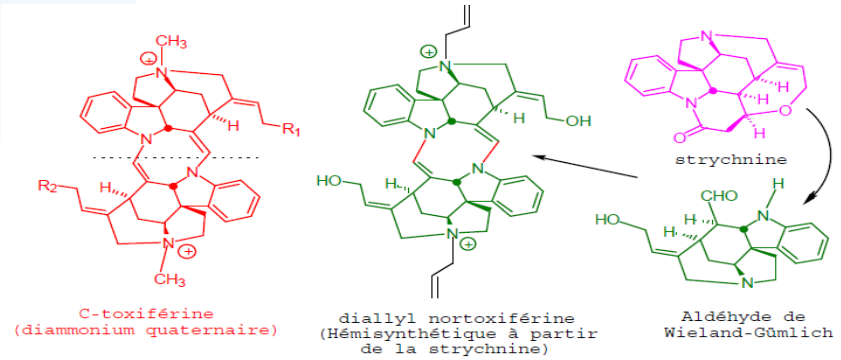
➢ **التصنيع الحيوي:**



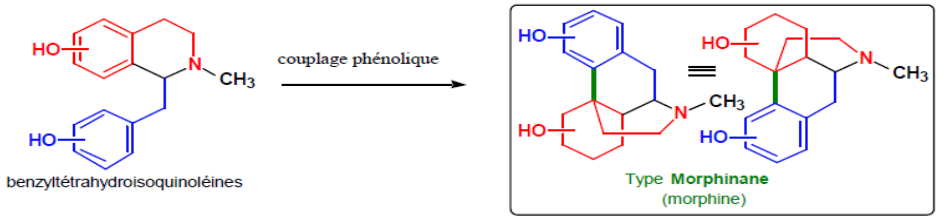
➢ **قلويدات الفصيلة القمرية:** بيس بنزيل إيزوكينوليك bisbenzylisoquinoléiques:



➢ **قلويدات الفصيلة الكشلية:** أندولية، مشتقة من التريبتوفان، (ليست مركبات إيزوكينولية ولكنّها تُعالج هنا)

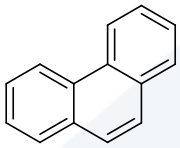


VII.قلويدات مشتقة من نواة تتراهيدروايزوكينولين المعدّلة/ نمط morphinane / نواة الفينانترين phenanthren:



1) الخشخاش المنوّم *papaver somniferum*// الفصيلة الخشخاشية papaveraceae:

(قلويدات الأفيون Opium)

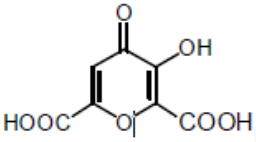

phenanthren

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، البذور، **المحافظ** (**الأفيون**: السائل اللزج الحليبي latex الذي يسيل بعد إجراء شقوق في محافظ نبات)،

➢ **الأفيون الخام :**

- يُنتج منذ > 4000 عام، تُعدّ الهند أكبر منتج، يُستخدم 90 % منه بالسوق السوداء (أفغانستان خاصّةً)
- استخدم قديما: الأفيون الخام مسكن، محرّض على النوم ولمعالجة السعال ← لتحضيرات ولصيغ عديدة

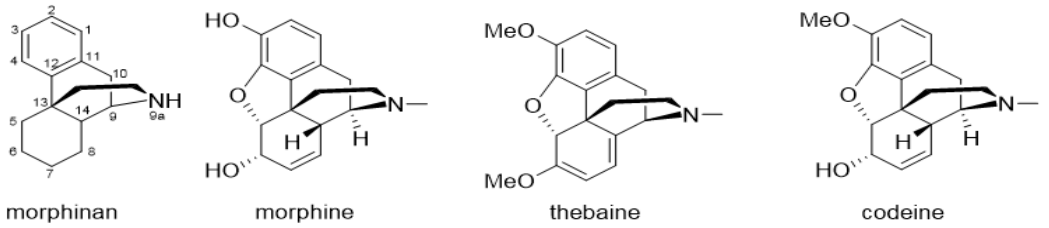
✓ المكونات الفعّالة:



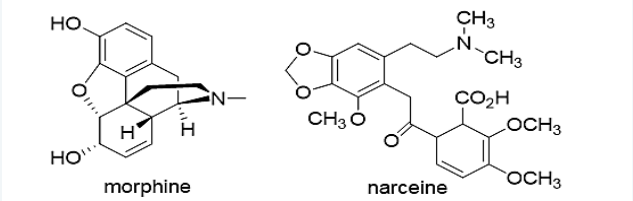
ac. méconique

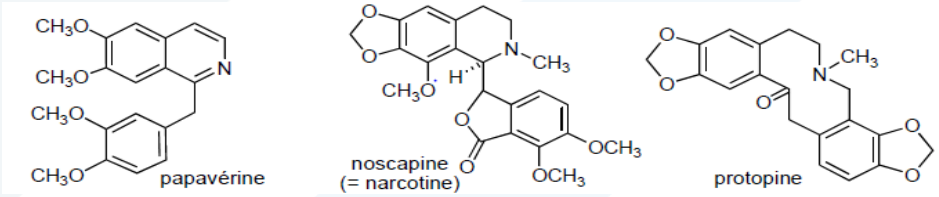
- الأوراق: تحتوي أثار زهيدة من القلويدات.
- البذور: لا تحتوي قلويدات
- المحافظ (العصارة): تحتوي على الأفيون الخام opium brut:
- المحتوى الكلي للقلويدات 25%، أكثرها معروفة البنية (> من 40 مركب)،
- يختلف المحتوى والنسبة تبعاً للقلويد:
- 21-4% مورفين > 8-4 % نوسكابين (ناركوتين) > 2,5-0,8 % كودئين ،
- 0.5 – 2.5 % بابافيرين، 0.5 – 2.5 % تابائين > 2-0.1 % نارسئين
- الأفيون **التجاري**: 12 % مورفين
- مسحوق الأفيون العياري: يُضبط بحيث يحتوي 10 % مورفين وذلك بإضافة مسحوق ممدد مناسب (لاكتوز)
- توجد القلويدات بشكل أملاح مع حمض الميكونيك acide meconique (مكون ثابت في الأفيون) النوعي بتوزعه حصراً في أنواع الخشخاش papaver species

- يُعطي حمض الميكونيك مع كلور الحديد معقد أحمر غامق ← طريقة سهلة ونوعية للكشف عن الأفيون (طريقة قديمة للكشف عند المتعاطين)

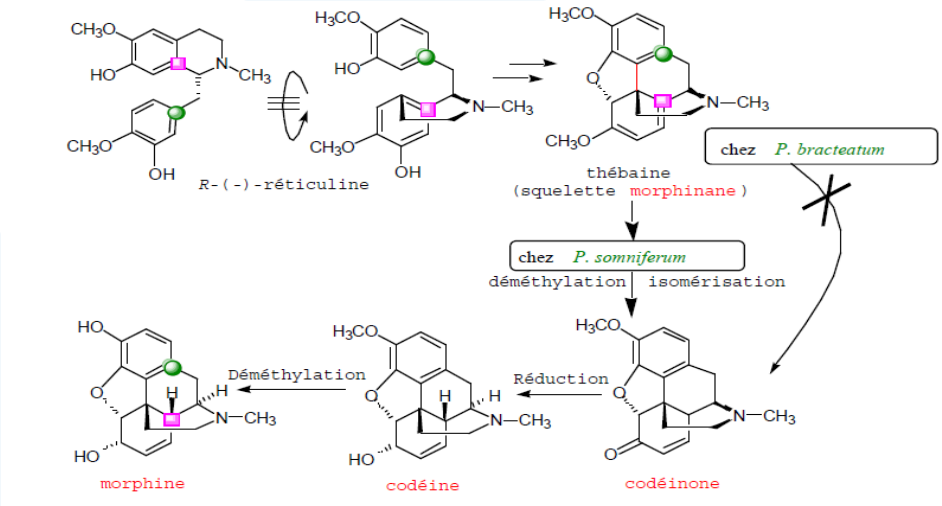


- يُعدّ المورفين والنارسئين القلويدين الوحيدين اللذين يمتلكان صفات حمضية + صفة قلوية مما يسمح بالفصل الانتقائي (استخلاص من طور عضوي بواسطة الماء القلوي)





➢ **التصنيع الحيوي للمورفين والمورفينات الأخرى:**



✓ الخصائص والتأثير والإستعمال:

✧ **المورفين:**

➢ متبلور قليل الانحلال بمعظم المحلاّت، لكن ينحل بمحلات قلوية ممدّدة لأنّه يحتوي وظيفة فينولية، قلوي قوي يُمكن معايرته بالأحماض بوجود مشعر أحمر الميتيل

- مسكن قوي (أهم المسكنات للألم القوي)
- تناوله يُدخل المريض: بطور نشوة واضطراب وتشوش فكري مترافق بغثيان، اقياء، امساك
- يُعاني مستعمليه بشكل منتظم: من الهيجان آلام بطنية حادة، إسهال غثيان وإقياء، يستمر ذلك 10 – 14 يوم، مما يؤدي لتطور الاعتماد الفيزيائي الصعب الشفاء
- يُستعمل كمسكن ألم (خط نهائي)، يُستقلب في الجسم إلى مورفين6-O-غليكورونيد morphine-6-O-glucuronide: الذي يُطرح بعدها، ووجد أنّه أكثر فعالية وتأثيره أطول من المورفين مع آثار جانبية أقل (غثيان – إقياء)،
- أقل فعالية عن طريق الفم، يُستخدم الآن لتسكين الألم عند مرضى السرطان

- الأدوية المستخدمة لسحب الأفيون: يُذكر منها النالوكسون: تأثير مضاد للأفيون ينافسه على المستقبلات الدماغية، النالتريكسون، الميتادون

✧ **الكودئين = 3-ميتيل إيتر مورفين:**

يُعدّ أكثر انحلالاً من المورفين بالمحلّات العضوية، أساس قوي يُشكّل أملاحاً جيدة التبلور، أكثر قلويدات الأفيون استعمالا، نسبة قليلة بالأفيون لذا يُحضر بالتصنيع النصفي (بدءاً من المورفين)

- **المركبات الصنعية من المورفين:**

اعتُمِد على صيغة المورفين كنموذج، الحصول على مركبات صنعية بشكل كامل، منها: ديكستروميتورفان، البيتيدين، الميتادون، ترامادول،ديكستروبروبوكسيفين (يُستقلب في الكبد معطيا المورفين، 10/1 قوة المورفين، أكثر أمانا، أقل إحداثاً للاعتماد، يسبب الإمساك عند الاستعمال المتكر، تأثير مضاد للسعال (مركزي)، يعطى بالمشاركة)

✧ **التيبائين = دي ميتيل مورفين:** يُعدّ شديد الإنحلال بالمحلّات العضوية، فعالية مسكنة، مادة أولية رئيسية للاصطناع النصفي لأدوية أخرى

✧ **البابافيرين:**

- يتميّز ببنية من نمط بنزيل إيزوكينولين، لا ينتمي لمجموعة القلويدات الحاملة لبنية مورفينان (مورفين، كودئين، تيبائين)، أساس ضعيف، قلويد متبلور، ينحل في المحلّات العضوية
- تأثيره مسكن بسيط، يُرخّي العضلات الملساء بالأوعية الدموية وبالتالي يُحسّن التروية الدموية، viagra = sildenafil: علاج حالة الضعف الجنسي لدى الرجال

✧ **النوسكابين = الناركوتين:**

- هو متبلور، ينحل بالمحلّات العضوية وأيضاً في محاليل القلويات بالحرارة ممّا يؤدّي لإنفتاح الحلقة اللاكتونية، أساس ضعيف يُشكّل أملاحاً غير ثابتة

- **ليس له تأثير مسكن أو منوّم**، فعاليته مضادة للسعال، استعمل لمدة طويلة، تبين أن له تأثير مشوّه، دراسات حديثة أظهرت تأثير مضاد للسرطان

- **بابافيرتوم:**

- مزيج من قلويدات الأفيون بشكل كلوريدرات = مورفين 85 % + كودئين 7.8 % + بابافيرين 6.7 %، يُستعمل كحالّ للألم في أثناء العمليات الجراحية، يُعطى بالمشاركة مع الهيوسين

- **الهيروئين = ثنائي أستيل المورفين:**

- تأثير مسكن ومركن قوي، يعطي شعور بالنشوة أكثر من المورفين بسبب زيادة الإنحلالية وبالتالي زيادة الامتصاص، المركب الفعال هو المحتوي على مجموعة أسيتات في C6 حيث تتعرض مجموعة الأسيتات في 3 لحلمهة في مستوى الدماغ

- **صُنّع الهيروئين لاستعماله: كمثبط** للسعال وكمسكن في أطوار السرطان النهائية ثم تطوّر استعماله لاحقا كمادة مخدرة

- **يُذكر من المشتقات نصف المصنّعة للمورفين**: النالورفين، الأبومورفين الذي يملك تأثيرات المورفين الجانبية فقط، يُستعمل كمقيئ في حالات التسمّم

- **البذور تفيد في تحضير زيت الخشخاش:**
  - **في التغذية (كعك، خبز، بسكويت، زيت الأوليفيت والفينانين للطبخ)، في تغذية الطيور.**
  - **الطبي: يُحضّر منه الزيت اليودي المستخدم بالتصوير الشعاعي لخواصه القاتمة.**
  - **زيت** البنج المركب: في تحضير بعض القطرات الأنفية.

- **المحافظ (العصارة= خلاصة الأفيون):** (له خواص مشدهه ومخدرة).
  - **بكميات كبيرة: منوّمة بعمق ويبطئ التنفس، بكميات صغيرة تُؤثّر في القشرة الدماغية ومركز الألم، تُسبّب الغثيان والإقياء وبطء الحركة الحولية (خاصة المورفين).**
  - **المورفين (رئيسي):** منوّم ومخدر، مسكن آلام Antalgique قوي، + **الكودئين**: مُسكن للسعال، منوّم، + **البابافيرين**: مضاد للتشنج، منوّم ومسكن، + **الناركوتين**: مضاد للسعال، **ليس له تأثير** منوّم أو مسكّن.

VIII. القلويدات المشتقة من نواة الإيزوكينولين:

1) الفصيلة النرجسية Amaryllidaceae: //

أهم أنواعها التي تُعتبر مصدرا لقلويد الغالانتامين galanthamine، وتتكاثر بالأبصال هي:

a) **أنواع جنس زهرة اللبن** *Galanthus species (Galanthus nivalis)*

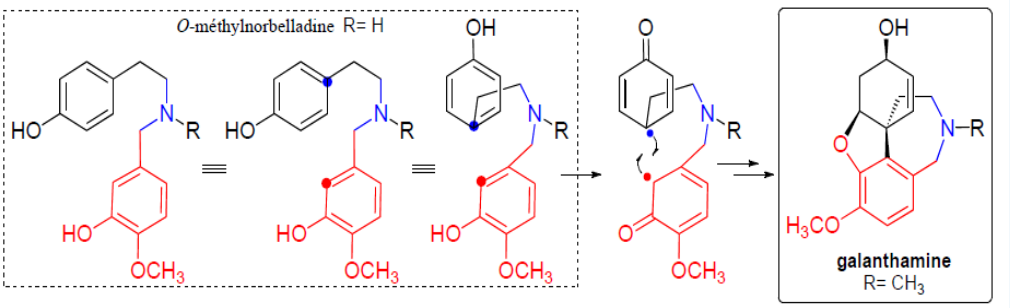
b) أنواع جنس البَصَلَةُ البَيْضاء (*Leucojum aestivum*) *Leucojum species*

c) النرجس والنرجس الكاذب *Narcissus pseudonacrissus*

✓ **الجزء المستعمل:** الأبصال

✓ **المكونات الفعّالة:** قلويد الغالانتامين، + وقلويدات أخرى شبيهة

➢ **التصنيع الحيوي لقلويدات من نمط الغالانتامين:**



✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- مثبط تنافسي :مركزي وعكوس للأستيل كولين استراز، حيث يُحسّن بشكل واضح من الوظائف الإدراكية عند مرضى الزهايمر عن طريق زيادة مستويات الأستيل كولين في بعض مناطق الدماغ
- يتمتع بسمية أقل من مثبطات الاستيل كولين استراز الأخرى مثل الفيزوستغمين
- يمتلك فائدة إضافية: تتمثل بزيادة حساسية مستقبلات الأستيل كولين في الجملة العصبية المركزية
- يُبطّئ تراجع الإدراك مثل كل المعالجات المقترحة لمرض الزهايمر التي لا تقدّم الشفاء لهذا المرض

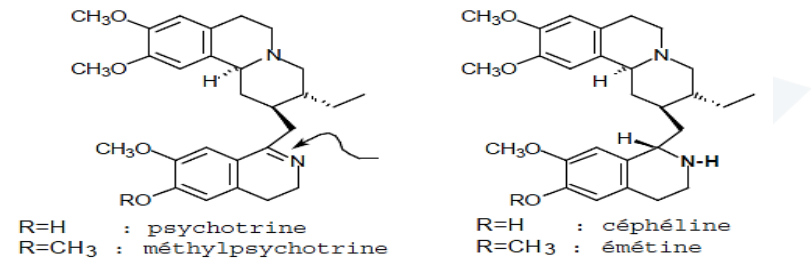
IX. قلويدات مشتقة من نواة إيزوكينولين أحادية الترين Isoquinoléino – monoterpéniques:

1) عرق الذهب *Cephaelis ipecacuanha -Cephaelis acuminate* // الفويّة Rubiaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذور الجافة

✓ **المكونات الفعّالة:**

- المحتوى الكلي للقلويدات المشتقة من نواة الإيزوكينولين هو (2-2.5) % منها: الإيميتين (60%) Emetine، السيفالين (25%) Cephaline، البسيكوترين Psychotrine، Méthylpsychotrine
- يحوي الإيميتين وظيفة إيترية (ميتوكسيليّة) بينما يحوي السيفالين بدلا عنها وظيفة هيدروكسيل (يتم التفريق بينهما بواسطة فوق كلور الحديد)



✓ **تفاعلات الكشف / الذاتية:**

- إيميتين وسيفالين: + كاشف فرويد ← لون أخضر يتلاشى باضافة حمض كلور الماء (الإيميتين)
- بسيكوترين وسيفالين:+ بارا دي نترو آزو بنزن + صود ← لون أرجواني
- الإيميتين + كاشف ليبرمان ← لون أسود
- محلول مجمل القلويدات ← بوسط حمض كلور الماء + هيبوكلوريد الكالسيوم ← لون برتقالي

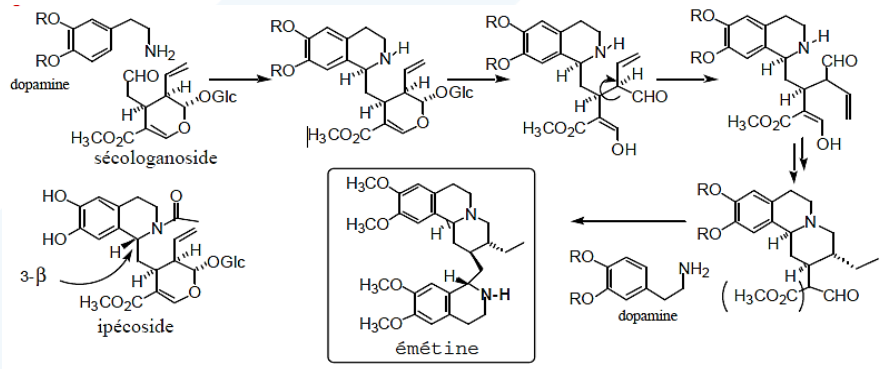
➢ **التصنيع الحيوي:**

يأتي التصنيع الحيوي للـ Cephaeline والـ Emetine من مسارين أساسيين هما:

✧ تصنيع حيوي للدوبامين Dopamine من التيروزين L-tyrosine

✧ تصنيع حيوي للسيكلوغانان Secologanin من جيرانيل دي فوسفات Geranyl diphosphate

✧ يبدأ التصنيع جرّاء التفاعل بين الدوبامين والسيكلوغانان Secologanin



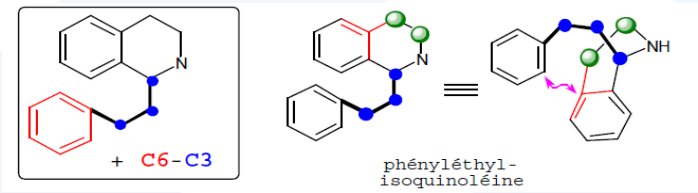
✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- الإيميتين والسيفالين: تأثيرهما مضاد للأورام والحمات الراشحة
- الإيميتين والبسيكوترين: تأثيرهما مقيئ لذلك تدخل الخلاصات الخام (النوع البرازيلي) في التراكيب المستعملة في حالات التسمم Poison antidote kits
- إيميتين وديهيدروإيميتين (مشتق نصف صنعي): تأثير مضاد للزحار لكن التأثير المحدث للغثيان حد إستخدامه
- يمتلك عرق الذهب: خصائص مقشّعة لذلك يدخل في العديد من التحضيرات المقشعة

- مزيج عرق الذهب مع الأفيون : يُستعمل في حالات الأنفلونزا كمسكن للألم ومعرّق

X. القلويدات المشتقة من نواة فينيتيل إيزوكينولين Phenethylisoquinoline / نواة إيزوكينولين من نمط تروبونول Tropolonique:

- تتميّز بعض نباتات الفصيلة الزنبقية معروفة بقدرتها على تصنيع قلويدات شبيهة بقلويدات البنزيل تتراهيدروكينولين والتي تحتوي ذرة كربون إضافية بين التتراهيدروكينولين والحلقات العطرية
- التصنيع الحيوي: مشابه لاصطناع نواة البنزيل تتراهيدرو كينولين حيث يتم إبتداء من الفينيل إيتيل أمين (المشتق من الدوبامين) + وحدة إضافية C6C3 مشتقة من الفنيل ألانين



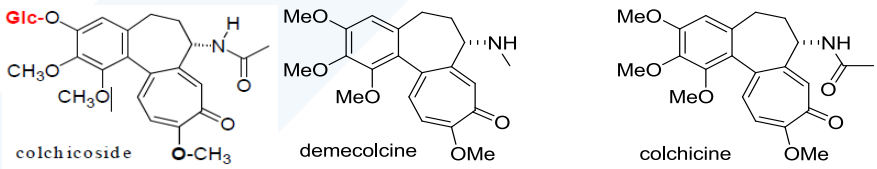
➢ **الفصيلة الزنبقية Liliaceae:** اللحلاح الخريفي *Colchicum autumnal*

يعود لأصول أوروبية، يُزرع بكثرة في شمال أفريقيا وأوروبا للاستعمال الدوائي، في الحدائق.

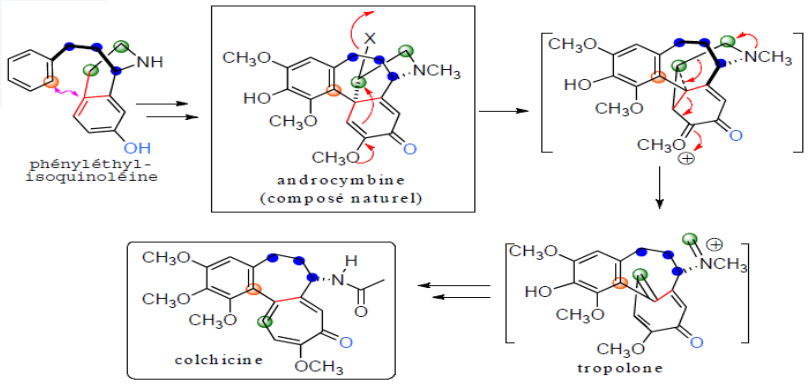
✓ **الجزء المستعمل:** البذور

✓ **المكونات الفعّالة:**

- الكولشيسين: المكون الأساسي، نسبته 0,8 %، يوجد الآزوت في بنية الكولشسين ضمن مجموعة أميدية وبالتالي ليس له صفات قلوية و لا يشكل أملاح
- الديميكولسين هو قلويد آخر ثانوي يوجد بكميات قليلة في البذور.



➢ **التصنيع الحيوي:**

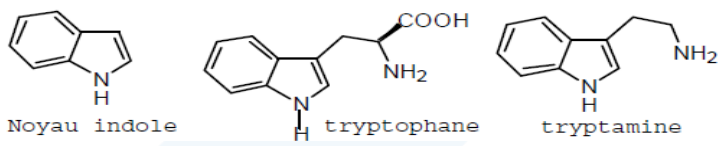


✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- علاج هجمات النقرس الحادة: يُستعمل الكولشيسين (على الرغم من سميته الشديدة التي تحد من استعماله) لعلاج النقرس (ترسّب حمض البول في المفاصل خاصّةً أصابع القدمين حيث تتورم الأصابع، جرّاء تناول بكثرة لـ: اللحوم والبقوليات + مركبات مشتقة من نواة الكزانتين (شاي، قهوة، متة)، فتتحول نواة الكزانتين إلى حمض البول)
- مضاد للالتهاب: لكنّه لا يؤثر على اصطناع حمض البول الذي يحتاج للمعالجة بمادة أخرى مثل مثبطات الكزانتين أوكسيداز (أللوبورينول)
- تأثير مضاد لانقسام الخلية: يوقف الانقسام الخلوي في مرحلة الإستوائي Metaphase نتيجة منعه تشكيل خيوط المغزل الإنقسامي (تجعل السمية الخلوية للكولشسين والقلويدات المشابهة مرشحة لتكون مضادات سرطان بآلية تشبه آلية تأثير الفنكريستين والبودوفيلوتوكسين)
- علاج نوبات **حمى البحر** الأبيض المتوسط

رابعاً) القلويدات المشتقة من الحمض الآميني التريتوفان Tryptophane:

- **البنية: حمض التريتوفان Tryptophane (ou tryptamine)** ← **نواة أندولية** Indolique ← **يُحدّد منها 4 مجموعات** عقاقير قلويدية أندولية **هي**:



a) المهلوسة Hallucinogènes (الإضطرابات النفسية Psychodysleptiques)

b) التحلقن ضمن الجزيئة Cyclisation intra**moléculaire** (فول كالابار ***Physostigma venenosum***)

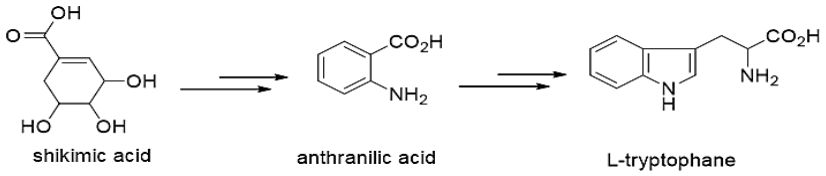
c) أندولو-إيزوبرين indolo-isopréniques (مهماز الشيلم *Clavicepspurpurea*)

d) تربينية (سيكولوغانوزيد sécologanoside) مشتقات أندولية-أحادية التربين (الكينا Quinquina) التي يجب أن تُرفق للقلويدات الكينولية quinoléiques

- تُسمّى القلويدات المشتقة من نواة الأندول Indolique: بالممرضة نفسيا، حيث تمتلك جميع هذه القلويدات تأثير على الجملة العصبية المركزية وتشوش النفس

➢ **الاصطناع الحيوي لنواة الأندول:**

يبدأ من حمض الشيكيميك ← حمض الأنترانيليك ← حمض التريبتوفان ← **نواة الأندول**



a) قلويدات مشتقة من نواة الأندول // المهلوسة hallucinogènes (الإضطرابات النفسية psychodysleptiques):

1) أنواع بسيلوسيب *Psilocybe*// الفصيلة الغاريقونية Agaricaceae (بسيلوسين)

2) + أنواع ستروفاريا (أو ستروفير *Strophaire*) *Stropharia*// الغاريقونية Agaricaceae

b) قلويدات مشتقة من نواة الأندول // التحلقن ضمن الجزيئة Cyclisation intramoléculaire:

1) فول كالابار *Physostigma venenosum* // الفصيلة القطانية أو القرنية Leguminosae (الفولية Fabaceae):

يُدعى عقار الاعتراف:سام، استخدم في افريقيا كمادة تُجبر على الإعتراف

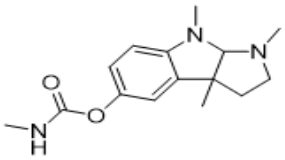
✓ **الجزء المستعمل:** البذور الكلويّة للثمار القرنيّة،

✓ **المكونات الفعّالة:**

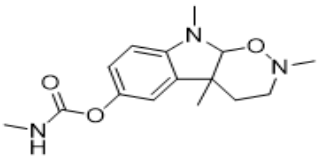
- الفيزوستغمين physostigmine (الإزرين serine)
- جين إيزيرين geneserine قلويد أوكسيدي يحوي جسر أوكسجيني، سميّة < الإيزيرين بـ 50 مرة

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- مقلد للعصب نظير الودي: تأثير معاكس لتأثير الأتروبين علاج التسمم بالأتروبين
- يبطئ ضربات القلب بشكل غير مباشر، يشلّ العضلات
- يُحرّض الإفرازات المختلفة في الجسم
- يزيد الحركة الحولية للأمعاء
- يقبض حدقة العين، قطرات عينية لمعالجة الغلوكوما (الزرق) Glaucoma
- علاج الزهايمر والعته الشيخي (الخرف) Démence cheikh، مثبط للكولين أستراز



physostigmine (eserine)



geneserine

c) قلويدات مشتقة من نواة الأندول / نمط أندولو إيزوبرين Indoloisopréniques:

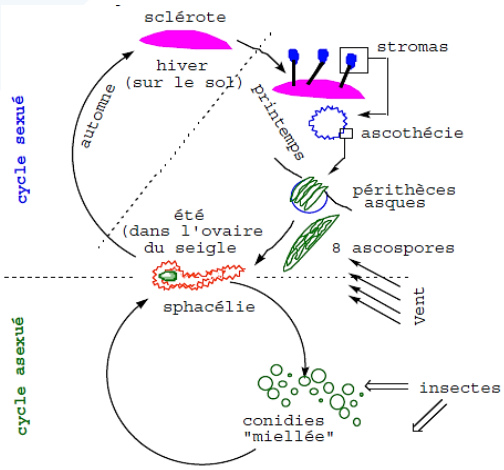
1) مهماز الشيلم *Claviceps purpurea* // الفصيلة الزقية Ascomycetes (Conidiospore, Clavicipitaceae):

- فطر ينمو على نباتات الفصيلة النجيلية (الشيلم، القمح، الشعير، الشوفان
- اكتشف لأول مرّة في كنائس أوروبا (القديس أغناطيوس)، سام للإنسان والحيوان
- تُصنّع القلويدات في الحالة الطبيعية بمشاركة استقلاب كل من النبات والفطر

✓ **الجزء المستعمل:** المهماز (شكل متصلب لتطور فطر *Claviceps Purpurea* المتطفّل على نبات الشيلم Seigle).

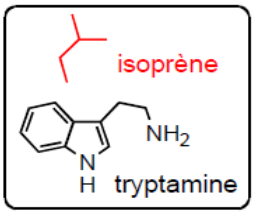
✓ **حلقة التطوّر للفطر:**

- يتم نضج المهماز المتصلب فوق سنبلة الشيلم.
- ينفصل عن السنبلة ويسقط على الأرض
- يبقى في فترة سكون طوال فصل الشتاء وحتى أوائل الربيع
- بتأثير الشروط الجوية: رطوبة وهواء وحرارة
- تخرج على سطح الفطر عدة سوق تُسمى (Colonettes) تنتهي هذه السوق بانتفاخات بنفسجية اللون تدعى بالعقد Stroma
- يكون عددها على المهماز الواحد بين 10-30 عقدة وتقوم بدور أعضاء التوالد الجنسية
- تحتوي كل عقدة على ← عدد كبير من القوارير المحيطية Peritheses
- وتحتوي كل قارورة على ← عدد كبير من أكياس الأبواغ Asques
- التي تُعطي عند تمام النضج ثمانية مباوغ طويلة مغزلية الشكل
- كما تُعطي أيضاً الخيوط الفطرية العقيمة

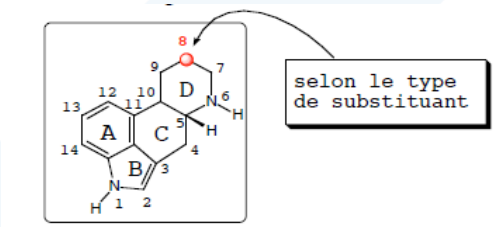


✓ **المكونات الفعّالة:**

- **قلويدات مشتقة بشكل أساسي من حمض الليزرجي المرتبط:**
  - مع كحول أميني مثل الإرغومترين ergometrine
  - أو مع عديد ببتيد مثل الإرغوتامين Ergotamine
- **يوجد ثلاث مجموعات قلويدية مع هيكل أساسي الـ:** squelette de base = Ergoline
  - الإرغوتامين
  - الإرغومترين
  - الإرغوكريستين Ergocristine، الإرغوتوكسين Ergotoxine، الإرغوكسين Ergoxine
- يشتق حمض الليزرجي من: التريبتوفان أو التريبتامين + وحدة إيزوبرين

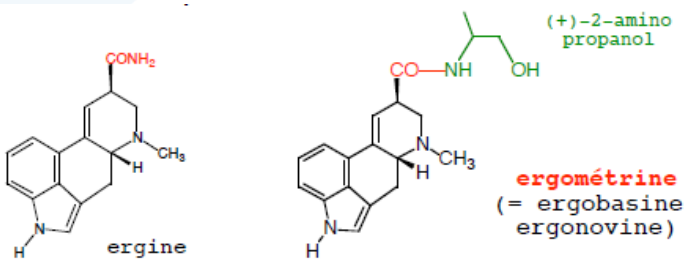


- الهيكل الأساسي ايرغولين Ergoline:

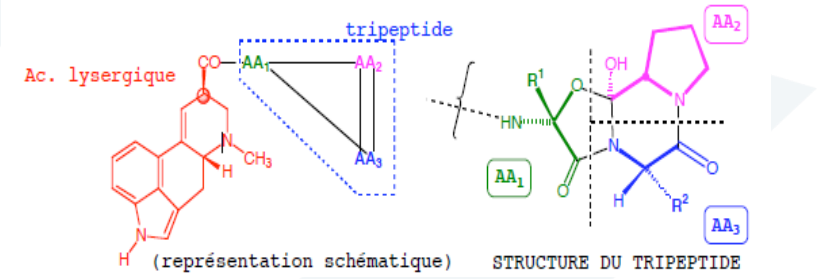


Ergoline (numérotation)

- **مجموعة الأميدات البسيطة** (20%) إرغومترين:



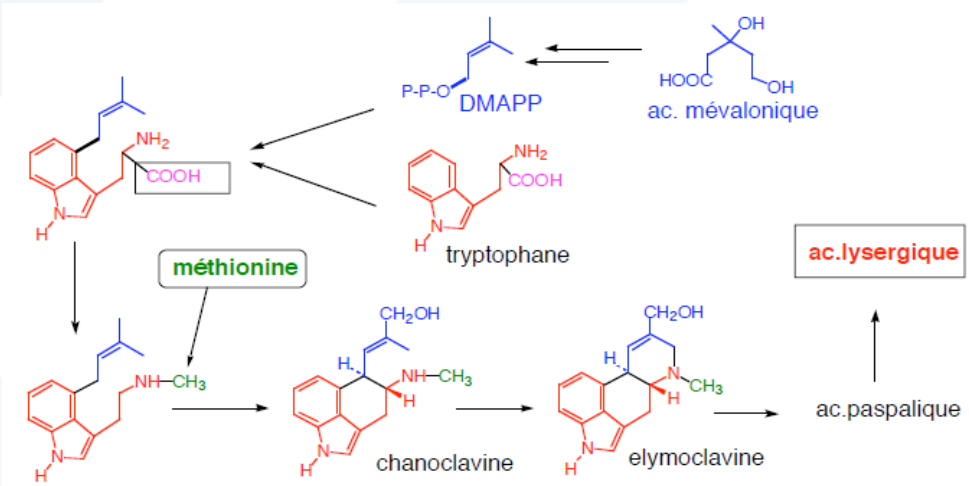
- **مجموعة الأميدات الببتيدية** (80%: غيرمنحلّة بالماء)



➢ مختلف القلويدات المشتقة من الأميدات:

	sous-groupe ERGOTAMINE	sous-groupe ERGOTOXINE	sous-groupe ERGOXINE
	L-hydroxy alanine	L-hydroxy valine	L-hydroxy amino butyrique
L-phénylalanine	ERGOTAMINE	ERGOCRISTINE	ergostine
L-leucine	α-ergosine	α-ERGOCRYPTINE	α-ergoptine
L-isoleucine	β-ergosine	β-ERGOCRYPTINE	β-ergoptine
L-valine	ergovaline	ERGOCORNINE	ergonine

➢ التصنيع الحيوي:



✓ التسمّم بقلويدات مهماز الشيلم "الإيرغوتيزم" L'ergotisme:

- عُرِفَت الإرغوتيزم تاريخياً باسم: الإحتراق السيّئ (الشر الناري) mal des ardents، نار القديس أنطونيوس feu de saint Antoine، نار القديس مارشال feu de saint Martial، طاعون النار peste de feu، النار المقدسة feu sacré، نار الجحيم feu d'enfer.

- التسمم بالمهماز l'ergot هو أحد التفسيرات الطبية والنفسية Psychologiques لبعض حالات السحر Sorcellerie أو الإمتلاك الشيطاني Possession démoniaque

- اختفت الـ Ergotism حديثاً، كأحد الأمراض التي تصيب الإنسان بفضل تقنيات حديثة لتنظيف الحبوب.
- ولكن لا يزال مرض مدمّر في مجال الطب البيطري

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- تأثيرات قلبيّة وعائيّة: زيادة سعة التقلّصات القلبيّة ← انخفاض ضغط لمدّة قصيرة ← ارتفاع الضغط بشدّة ولأمد طويل
- تأثيرات بالعضلات الملساء وخاصةً في الرحم: تقلّص الرحم ← تسهيل الولادة
- تأثيرات بالمراكز العصبيّة: تنبيه قصير ← يليه شلل بالمراكز العصبية (علاج الشقيقة)
- تُستعمل طرطرات الإرغوتامين:
  - ✧ مسكن لآلام ونوبات الشقيقة كونه شال للعصب الودي
  - ✧ مقبض للأوعية بالتأثير على مستقبلات ألفا الأدرنارجية ومستقبلات السيروتونين
  - ✧ الجرعة: 10 ملغ / أسبوع – يشارك مع الباراسيتامول أو مع الكافئين (تأثير تآزري)
- يُستعمل الإرغومترين:
  - ✧ مقلّد خفيف للودي، رافع للضغط
  - ✧ يحثّ ويزيد تقلصات الرحم ← يستعمل لتسهيل الولادة (محرض، أعلى بمرتين من الأرغوتامين)
  - ✧ تستعمل أملاحه (كلورهيدرات ومالات) كما تستعمل أملاح المتيل ارغومترين باسم مترجين Methergine على شكل قطرات أو حبابات
- تُعطى هذه الأشكال الصيدلانية: في النزف ما بعد الولادة والنزف الطمثية والرحمية المختلفة المنشأ
- أعراض **التسمم**: غثيان، إقياء، إسهال، تثبيط الجملة العصبية المركزية، حمى

d) قلويدات مشتقة من نواة الأندول // نمط أندولو أحادية التربين Indolomonoterpéniques:

1) الراوالفيا الثعبانية *Rauwalfia serpentina* // الفصيلة الدفلية Apocynaceae:

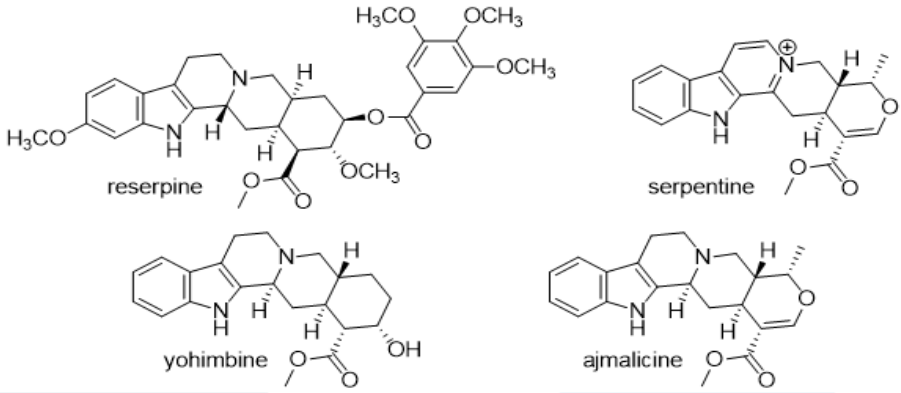
✓ **الجزء المستعمل: الجذامير**، استخدم هذا النبات في الهند منذ آلاف السنين لعلاج لسعات الأفاعي

✓ **المكونات الفعّالة:**

- يحتوي قلويدات هامة جدا هي: قلويد الريزربين (المركب الأهم)، اليوهامبين، السيربنتين، الأجمالين

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- تأثيرها جميعاً خافض لضغط الدم الشرياني
- الريزربين الرئيسي عُزل من نبات الراوالفيا واستخدم كأول دواء خافض للضغط الشرياني (قبل استخدام حاصرات بيتا)، له تأثير نفسي، الجرعة: 0,1 – 0,3 ملغ / اليوم
- اليوهمبين تأثير مضاد للذهان وخافض للضغط ويستعمل كمقوي جنسي



✓ **استخلاص ومعايرة قلويدات الراوالفيا:**

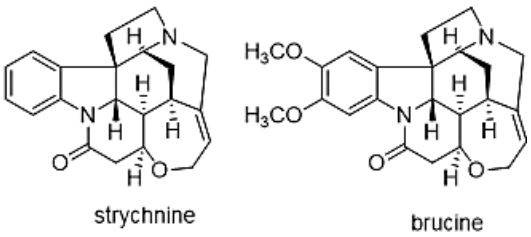
- معايرة وزنية: كمية القلويدات الموجودة في 100 غ من النبات
- معايرة لونية: يُطبّق بعد عزل القلويدات كاشف بارا دي ميتيل امينو بنز ألدهيد (PDMA) ⟵ لون بنفسجي ثابت وقابل للقياس

2) الجوز المقيء *Strychnus nux-vomica* // الفصيلة الكشلية : Loganiaceae :

✓ **الجزء المستعمل:** البذور، نبات سام ويصنف ضمن الجدول A

✓ **المكونات الفعّالة:**

الستريكنين Strychnine + البروسين Brusine: تأثير أقل من الستركنين بـ 50 مرة + لوغانوزيد Loganoside



✓ **استخلاص ومعايرة قلويدات الجوز المقيء:**

- يجب في البداية نزع المواد الدسمة بإجراء استخلاص أولي بإيتر البترول
- يتمثل باقي العملية باستخلاص كلاسيكي للقلويدات
- معايرة لونية: بواسطة كاشف بارا دي ميتيل امينو بنز ألدهيد ⟵ لون بنفسجي

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- **الستركنين**: سام جدا 0.02غ/يوم، يتميّز بكميات قليلة في تنبيه الجملة العصبيّة المركزية، (0,6 ملغ/كغ) يؤثر على المادة السنجابية في النخاع الشوكي ويسبب شلل عضلة الحجاب الحاجز والموت بوقف التنفس، لكنه يُستخدم في علاج التسممات بالباربيتوريات (تأثير مضاد للباربيتوريات)
- **البروسين**: سام، لكن له تأثير منبّه عصبي

3) الياسمين الأصفر (ياسمين كارولينا) Gelsemium *sempervirens* // الكشلية Loganiaceae:

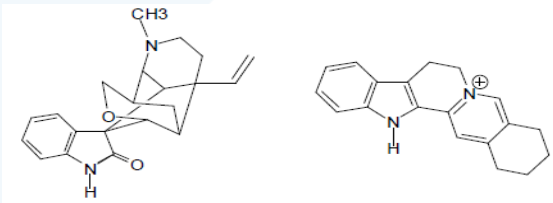
✓ **الجزء المستعمل:** الجذور والجذامير المجففة

✓ **المكونات الفعّالة:**

- تحتوي 0.5% قلويدات من نمط 1 القطبية لحدّ ما (Pyridinium= Sempervirine)
- أو oxindoliques: جيلسمين Gelsemine، جيلسميسين Gelsemicine

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- تُستخدم المستحضرات الغالينية: مسكن ألم للمعالجة المثلية Homéopathieantalgique
- تُستخدم كمضادة للألم العصبي Antinévralgique: في معالجة ألم العصب مثلث التوائم la névralgie du trijumeau والصداع النصفي Migraines ، + يمتلك خصائص مضادة للسرطان
- يرتبط مع الباراسيتامول، لعلاج أعراض آلام خفيفة إلى الحالات المعتدلة و / أو الحمّوية Fébriles
- يرتبط مع مواد حشيشة القطة Valériane أو الزعرورAubépine، لعلاج خلل التوتر العضلي Dystonies، الانفعال العصبي (الخفقان Palpitations، القلق Angoisses)



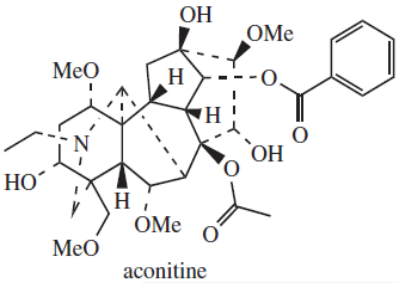
gelsémine sempervirine

4) خانق الذئب *Aconithum napellus* // الفصيلة الحوذانية (الضفدعية) Ranunculaceae:

✓ عشبي معمر بجذر درني، ينتشر بالمناطق الجبلية لغرب أوروبا

✓ **الجزء المستعمل:** الجذر الدرني بمقطع أبيض

✓ **المركبات الفعالة:** قلويدات (0.5 -1.5 %): أهمّها هو الأكونيتين



aconitine

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- يُؤثّر في المراكز العصبيّة في البصلة السيسائيّة ← منبه بدايةً ← يتبعه شلل
- شال للنهايات العصبية المحيطية مما يؤدي إلى:
- انخفاض حرارة، تباطؤ في التنفس، فصل بطيني أذيني: عدم تروية قلبية
- سم عصبي: حيث يعيق عودة الاستقطاب عبر قنوات الصوديوم
- خواصه مسكّنة للآلام: علاج التهاب الأعصاب الوجهيّة (حاصةً العصب مثلّث التوائم)، خافض للحرارة، آلام الأسنان ويقتصر استعماله على المعالجة المثلية Homéopathie
- نبات سام يصنف في الجدول A (ا ملغ أكونيتين نقي تقتل انسان)
- لم يُبرّر استخدامه في ألمانيا للنافذة العلاجية الضيقة
- استخدمت بدستور الأدوية الصيني الخلاصات (مائية معالجة حراريا) لخصائصها: المضادة للروماتيزم والمسكنة للآلام: العصبية، الروماتيزمية، السعال، والأسنان، مضاد احتقان، والآفات التنفسيّة.

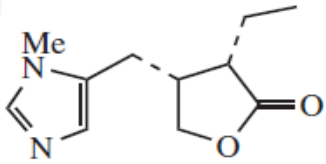
5) جابوراندي *Pilocarpus microphyllus* // الفصيلة السذابيّة Rutaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق (تقطف في الموسم الجاف)

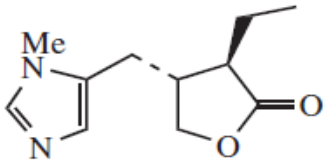
إنتاج رئيسي من أمريكا اللاتينية، برازيل، براغواي وجزر غوادلوب

✓ **المكونات الفعّالة:**

- تحتوي زيت عطري
- قلويدات لاكتونية: بيلوكاربين 3S; 4R، يترازم بالوسط المائي (قلوي) لإيزو بيلوكاربين 3R; 4R



pilocarpine

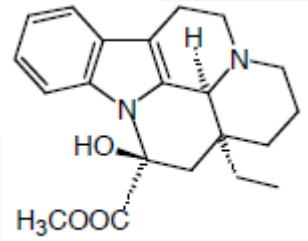


isopilocarpine

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- مقلد للعصب نظير الودي (تأثير معاكس لتأثير الأتروبين) ، تباطؤ القلب، تقبض القصبات
- يزيد حركة الأمعاء والإفرازات القصبيّة واللعابية والعرقية
- مقبض للحدقة، يخفض الضغط داخل العين (ملح كلوهيدرات)، يُستخدم في الزرق مغلق الزاوية
- تأثير دهونات ومقوي لأبصال الشعر (مشاركة مع الكينا)

6) الفنكا الصغيرة (الونكة) *Vinca minor* // الفصيلة الدفلية Apocynaceae:



vincamine

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق (الأجزاء الهوائية)

✓ **المكونات الفعّالة:**

تحتوي قلويدات أندولية 40%: (فنكامين، فنسين)

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

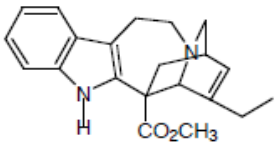
- خافضة لضغط الدم الشرياني
- قابضة، مرقئة ← غسول فموي، رعاف، نزوف
- علاج تصلب الشرايين، والخرف الناتج عن ضعف الدوران المجهري الدماغي (يُعزّز الأوكسجين الدماغي عن طريق العمل الودي = موسع للأوعية المحيطية)

7) الفنكا الكبيرة *Vinca major* (الفنكا الوردية *catharanthus roseus*)//الفصيلة الدفلية Apocynaceae:

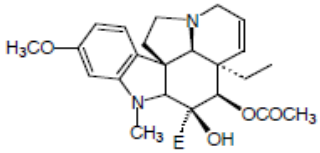
✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، الجذور

✓ **المكونات الفعّالة:**

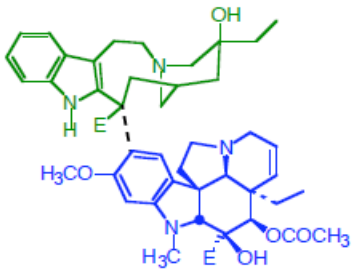
- في الجذور 0.4 %: الأجماليسين ajmalicine
- في الأوراق (0.2 – 1%): كاتارانتين catharanthine + فندولين vindoline + فنبلاستين ®vinblastine = فانكالوبلاستين ®vincaleucoblastine + فنكرستين ®vincristine = فنكالوكريستين ®vincaleurocristine



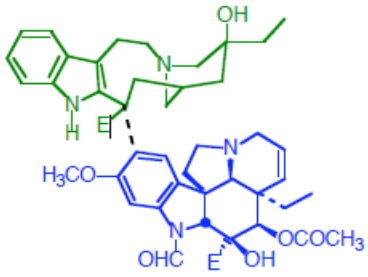
catharanthine



vindoline (majoritaire)



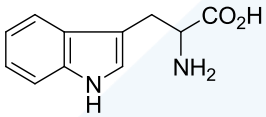
vinblastine® < 0,0005%
(= vincaleucoblastine = VLB)



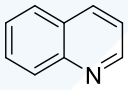
vincristine® < 0,0003% 3g/tonne !
(= vincaleurocristine = VCR)

- ✓ **التأثير واللإستعمال الدوائي:** مضادّة للسرطان: تمنع البلمرة وتشكل خيوط مغزل الإنقسام
- ✓ السميّة عالية:
  - ✧ يُنقص الفنبلاستين VLB الكريات البيض، اضطراب الجهاز الهضمي (غثيان، قيء، انسداد) والعصبية (صداع،التهاب أعصاب، اكتئاب) = تُهاجم أنيبات المحور العصبي microtubules axonaux
  - ✧ الفنكريستين VCR أساساً السمية العصبية المركزية (التشنجات) والمحيطي (تشوش الحس، التهاب الأعصاب، ألم عضلي) والجهاز الهضمي (الشلل الدماغي)

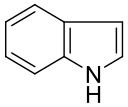
e) القلويدات المشتقة من نواة الكينولين:



L-tryptophane



quinoline



indole

8) الفصيلة الفوية: Rubiaceae // يوجد أكثر من نوع من نبات الكينا هي:

- الكينا الطبية: *Cinchona officinalis*
- الكينا الصفراء: *Cinchona calisaya*
- الكينا الحمراء: *Cinchona pubescens = Cinchona succirubra*

✓ الجزء **المستعمل:** القشور (اللحاء) / لجميع أنواع الكينا

ينمو في أمريكيا اللاتينية، أصل تسميته Cinchona هو أسم أميرة في البرازيل أصيبت بالملاريا وعولجت بقشور الكينا، سبب تلون القشور بالأحمر (احمر الكينا–سوكسيريبلا)، فلافوالوئيدات من نمط أنتوسيانيدين

✓ **المكونات الفعّالة:**

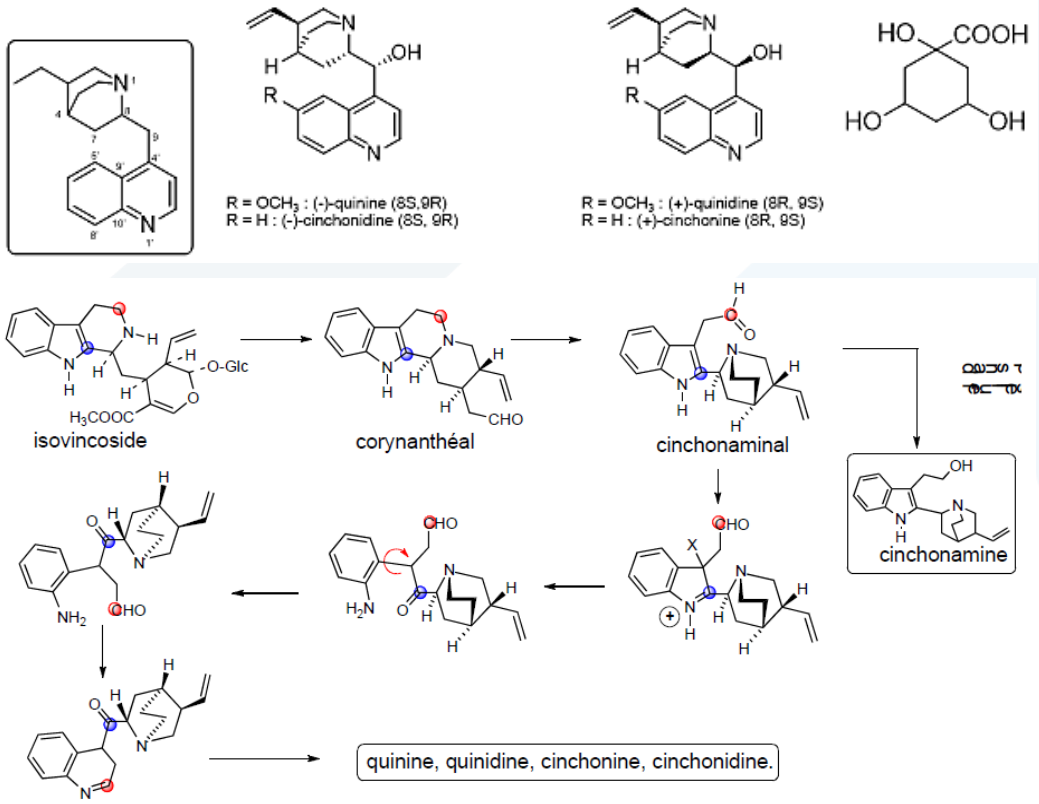
- المحتوى الكلي للقلويدات (10 %) توجد على شكل املاح مع حمض الكينا من أهمها:
  - الكينين Quinine ونظيره الكينيدين Quinidine

- السينكونين Cinchonine ونظيره السينكونيدين Cinchonidine

تنتج النظائر عن وجود كربون غير متناظر (C-8،C-9) لا يمكن فصلها عن بعض بالطبقة الرقيقة

➢ التصنيع الحيوي للكينين:

ينشأ من الحمض الأميني تريبتوفان+ الجيرانيل ثنائي الفوسفات



- **خصائص الكينين:**

- قليل الانحلال بالماء، ينحل بالإيتانول والإيتر والبنزينوالكلوروفورم.
- يملك وظيفتين آزوتيتين: يُشكّل بالتالي نوعين من الأملاح
- كبريتات الكينين وحيدة الكبريتات: معتدلة غير منحلة بالماء وتتشكل بواسطة حمض الكبريت في وسط حامضي pH = 5
- كبريتات الكينين ثنائية الكبريت: حامضية ومنحلة بالماء
- الكينين والسينكونيدين: يحرفان النور المستقطب نحو اليسار Levoger

✓ استخلاص قلويدات الكينا:

- مسحوق القشور + (CaO/NaOH) + H2O ثم حرارة 70
- استخلاص: بالبنزن أو الكلوروفورم + إضافة حمض الكبريت

- نحصل على طبقة مائية حمضية تحوي قلويدات ثنائية الكبريتات
- إضافة كربونات الصوديوم حتى PH = 6,5
- يتشكل راسب من أحادي سلفات الكينين
- يُضاف للمحلول المائي NaOH وإيتر،ثمّ استخلاص
- تُفصل الطبقة الإيترية (محتوية كينيدين + سينكودين) ويبقى السينكونين في الطبقة المائية
- يُضاف للطبقة الإيترية محلول HCl لضبط pH الطبقة المائية على 7 + إضافة طرطرات الصوديوم والبوتاسيوم فتترسب طرطرات السينكونيدين
- يتمّ الترشيح وتبقى الخلاصة المحتوية على الكينيدين

✓ **تفاعلات كشف قلويدات الكينا / الذاتية:**

- تفاعل التألق: تتألق قلويدات الكينا تحت UV باللون الأزرق وذلك بإضافة (حمض الكبريت أو حمض الفوسفور) شدة التألق تتناسب مع كمية القلويد
- تفاعل التاليوكينين: محلول مائي لملح القلويد + ماء + بروم + ماءات النشادر ⟵ أخضر زمردي
- تفاعل أحمر الكينين: محلول مائي لملح القلويد + HCl ممدد + ماء + بروم + كلوروفورم + فروسيانور البوتاسيوم + ماءات النشادر ⟵ لون أحمر في الطبقة الكلوروفورمية (كينين + كينيدين)

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- استعمل الكينين لأكثر من ثلاث قرون في علاج الملاريا
- هو دواء مثالي، الذي يؤثر على انواع البلاسموديوم الثلاثة، (2 غ/يوم/15يوم لعلاج الملاريا أو 25 ملغ/كلغ /يوم
- يُعطى أيضا كعلاج وقائي في الأماكن التي ينتشر فيها الطفيلي، (2 غ في اليوم)
- للكينين تأثير مضاعف: حيث يؤثر على الطفيلي + تأثير خافض للحرارة
- السينكونين والسينكونيدين: تأثير مضاد للإكتئاب
- الكينيدين: يُعالج اضطراب نظم القلب 0,6-1,6 غ/يوم
- شراب الكينا غير المحتوي على قلويدات يستعمل كشراب مقوي

خامساً) حالات خاصة للتصنيع الحيوي:

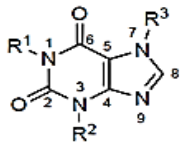
- إضافة أمين للتربينات أو لعديدات الكيتيد (البولي أسيتات)
- حالة القلويدات ذات الأسس البورينية bases puriques / قلويدات مشتقة من الكزانتين xanthiques:
- تمتلك الخصائص الأساسية للقلويدات ولكنّها ليست كذلك

✓ **تفاعلات الكشف / أو الذاتية:**

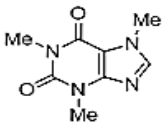
- تفاعل بوشاردات Bouchardat ⟵ راسب أسود (فقط في الوسط الحمضي القوي)
- تفاعل "الموركسيد la murexide": الأكسدة في وسط حمضي قوي + الأمونيا ammoniaque ⟵ تشكيل موركسيد بلون أحمر أرجواني

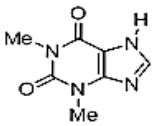
✓ **طبيعة المكونات الفعّالة:** هي قلويد

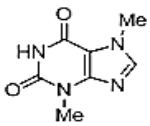
- الكافئين = (1-3-7) ثلاثي ميتيل الكزانتين
- التيوفيللين = (1-3) ثنائي ميتيل الكزانتين
- الثيوبرومين = (3-7) ثنائي ميتيل الكزانتين


dioxo-2,6 purine

xanthine


cafeine


theophylline


theobromine

1) الشاي *Camellia sinesis* // الفصيلة الشاهية (Theaceae (Ternstroemiaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الاوراق

✓ **أنواع الشاي:**

- **الشاي الأسود:** تخمر ذاتي لأوراق الشاي مما ينتج أكسدة قوية للفلافونات وتحول اللون من الأخضر إلى الأسود + رائحة عطرية مميزة
- **الشاي الأخضر:** بعد قطاف الأوراق يمرر عليها تيار من الهواء الساخن (90 درجة) من أجل تعطيل الانزيمات وإيقاف التخمر فتحافظ الورقة على لونها
- **الشاي الأبيض:** براعم الشاي قبل التفتح، لا تحوي كافئين ولا مواد عفصية، تحوي زيوت طيارة

✓ **المكونات الفعّالة:**

- قلويدات: الكافئين، التيو برومين، + مواد عفصية، كاتشول، مواد فلافونية

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- **قلويد الكافئين:**
  - ✧ منبه ومنشط للجملة العصبية المركزية
  - ✧ منشط فكري وعضلي
  - ✧ ينشط مركز التنفس ويقوّي وينظّم ضربات القلب
  - ✧ مشاركة مفيدة مع الباراسيتامول والكودئين
  - ✧ يوجد في مشروبات الطاقة
- قلويد التيوفيللين: موسع قصبي يستخدم في حالات االربو، المقدار السام: 8-12 ملغ/كغ
- مواد عفصية:
  - ✧ قابضة (أومضادة للاسهال)
  - ✧ تُشكّل مع الكافئين الموجود بالشاي معقدات تُبطّئ تحرّر الكافئين وتُؤخّر تأثيره المنبه
  - ✧ بينما يكون الكافئين بالقهوة بشكل ملح كلوروجيني منحل بالماء لذا تأثيره المنبه أسرع
- مواد فلافونوئيدية:
  - o مُدرّة (كامفينول، كيرسيتول، ميرسيتول)
  - o تزيد من مرونة الأوعية الشعرية (خواص فيتامين (v.p)

2) البن العربي *Coffea arabica* // الفصيلة الفولية Rubiaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الثمار ثنائية الفلقة

- تُجني الثمار وتُترك ليحصل التخمر الذاتي فتتحرّر البذرة من الثمرة
- يُجرى للثمار التحميص ← يُحفّز على تشكّل الملح الكلوروجيني للكافئين المنحل بالماء

✓ **المكونات الفعّالة:**

- قلويدات: الكافئين (0.6-2%)، التيوفيللين، التيوبرومين (قليل)
- حموض **فينولية** 5%: الكلوروجينيك (ac. caféyl-quinique = ac. chlorogénique)

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- **قلويد الكافئين:**
  - ✧ منبه ومنشط للجملة العصبية المركزية

- منشط فكري وعضلي
- ينشط مركز التنفس ويقوّي وينظّم ضربات القلب
- مشاركة مفيدة مع الباراسيتامول والكودئين
- يوجد في مشروبات الطاقة

- **قلويد التيوبرومين: مدر**
- **حمض الكلوروجيني:** مدر ومنشط ومفرّغ للصفراء

3) الكاكاو *Theobroma cacao* // الفصيلة البرازية Sterculiaceae: (كافئين، تيوبرومين)

✓ **الجزء المستعمل:** البذور بيضاء اللون التي تتحوّل بالتحميص إلى بني

✓ **المكونات الفعّالة:**

- **ليبيدات (زبدة الكاكاو 50 %): تستخدم كسواغ في بعض الأشكال الصيدلانية**
- قلويدات الكافئين 0,05%، التيوبرومين 1-3 %، مركبات فينولية (تأثير والإستعمال ورد أعلاه)

4) الكولا *Cola nitida* // الفصيلة البرازية Sterculiaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** البذور

تُخمّر ثمار الكولا بشكل ذاتي فيتغير لونها من الأبيض المصفر إلى الأحمر (انتوسانين)

✓ **المركبات الفعالة:**

- **الكافئين 2,5 % في العقار الجاف (منبّه ومنشط ذهني وعضلي)، التيوبرومين (مدر)**
- عفصيّة (كاتشين وإيبي كاتشين) + طليعة الانتوسيانيدين

5) المتة *Ilex paraguariensis* // الفصيلة البهشية Aquifoliaceae أو Ilicaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق

✓ **المركبات الفعالة:**

- **صابونينات 5-10 %، تعطي الرغوة لشراب المتة**
- **قلويدات: الكافئين 1,7 %، التيوبرومين 0,5 %**
- **فلافونوئيدات** ومواد عفصية كاتشية منها حمض الكلوروجيني

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- **منبّه ومنشط ذهني وعضلي، قابض**، مدر، مفرّغ للصفراء (حمض الكوروجيني)

3. الأنشطة البيولوجية Activités biologiques:

تتميّز القلويدات بالعديد من الإستخدامات، وذلك لأنّها تملك خصائص تأثيرات بيولوجية متنوعة مثالها:

✓ **العقلية Psychotropes:**

- يُمكن أن تُغيّر الأداء الطبيعي للدماغ cerveau ولكن معظم هذه المواد لديها أيضًا احتمال إساءة المعاملة و / أو الاعتماد عليها، مثالها: الكوكايين المستخلص من أوراق الكوكا (الكوكا الحمراء Erythroxylum coca)
- التأثير على نشاط الجهاز العصبي المركزي (SNC) système nerveux central: مثبطات (مورفين) / محرضات (الكافئين)
- الجهاز العصبي الإعاشي: مقلد للودي (الإفدرين)، مقلد لنظير الودي (فيزوستغمين)، حال للودي مضاد للأستيل كولين (أتروبين)
- الآثار السامة Effets toxiques
- مضادات الاكتئاب Antidépresseurs

✓ **المضادة للسرطان Anticancéreux:**

مضادات للإنقسام antimitotiques، يمنع الخلايا من الإنقسام، مثال: Paclitaxel (تاكسول)، 10 كغ من لحاء الطقسوس (Taxus sp.)، يعطي بالكاد 1 غرام من المنتج الفعّال.

✓ **المنشطات Stimulants:**

- مشروبات الطاقة وعلاجها مثل الكافيين (من *Coffea sp.*).
- أدوية عديد، مسكنات الألم **analgésiques** وأدوية لتخفيف أعراض البرد والانفلونز

✓ **الأدوية المضادة للطفيليات (للملاريا) Antipaludéens:**

يمنع الكينين المستخلص من الكينا *Qinquina sp.*، أنزيم البروتياز الذي يفكّك الأحماض الأمينية لـ هيموغلوبين الـ Plasmodiums (عامل الملاريا)

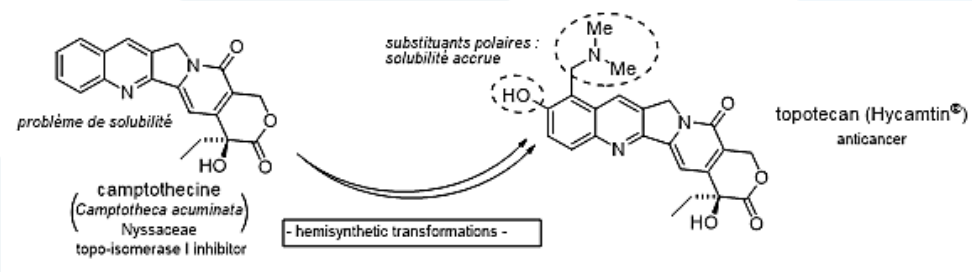
✓ **المسكنات Antalgiques:**

- تُعدّ قلويدات المورفين والكوديين الطبيعية المستخلصة من أفيون الخشخاش: **مسكنات مرجعية رئيسية**
- مخدر موضعي، + لنظم القلب والأوعية الدموية Syst. cardio-vasculaire

✓ **الاستعمال:**

تُستخدم النباتات المحتوية على قلويدات:

- مستحضرات صيدلانية محضرة من النباتات لها استخدام متناقص تدريجيا
- مصدر للمواد الأولية من أجل الاستخلاص:
  - تُستعمل القلويدات كما هي بعد استخلاصها
  - تعديل بنيتها بالاصطناع النصفي من أجل:
    - تحسين الخصائص
    - تحويل بعض الجزيئات غير الفعالة إلى أدوية، مثلا: العمل على حل وتفادي مشاكل في الإنحلالية لمركب الكامباتوتيسين المضاد للسرطان.



4. استخلاص القلويدات extraction:

تكون غالبًا القلويدات بشكل أملاح لأحماض معدنية أو عضوية، وتكون أحيانًا متحدة وخاصةً بالعفصيات، تختلف طرق الاستخلاص تبعًا لطبيعة القلويد، فيتم الاستخلاص عبر ثلاثة مُحلاّت هي:

- مُحلّ عضوي لا قطبي Par solvants organiques non polaires (مركز الثقل للشحنات الموجبة وتلك للسالبة متطابق، وتوزيع الشحنات متماثل) بوسط قلوي Alcalin
- مُحلّ عضوي قطبي Par solvants organiques polaires (لا يتطابق مركز الثقل لنوعي الشحنات، يوجد بالجزيء قطبين متميزين، لشحنات معاكسة) بوسط حمضي
- محلول مائي حمضي Par eau acide

تُجرى دائماً ثلاث عمليات أساسية، مهما اختلفت طرق الاستخلاص المتبعة، هي على التتالي:

1) الإزاحة Décalage:

تعتمد بالمبدأ على تغيير درجة الأحماضة pH لتعديل الانحلالية حيث أنّه في حالة:

- شكل أساسي أو حرّ للقلويدات: ينحل في المحلات العضوية، لكنّه غير منحل في الماء
- شكل ملحي للقلويدات: ينحل بالماء والكحولات، وغير منحل بالمحلات العضوية اللاقطبية

2) الاستخلاص Extraction:

- يُمكن تمييز نمطين من الاستخلاص تبعا لدرجة الـ Ph في:

- وسط قلوي: استخلاص القلويدات بمحل عضوي بعد قلونة الوسط بمادة قلوية فيتم الحصول على محلول عضوي لها بشكل أساس أو حرّ
- وسط حمضي: استخلاص القلويدات بمحلول مائي حمضي للحصول على محلول لأملاح

3) **التنقية Purification:** تتمّ عملية التنقية من خلال نقل القلويد:

- من الطور العضوي إلى الطور المائي بعد إجراء التحميض
- أو بالعكس من الطور المائي إلى الطور العضوي بعد إجراء القلونة
- تُؤدّي هذه العملية للتخلص من:
- الشوائب المنحلة في المحلات العضوية (ليبيدات، ستيرولات، كلوروفيل ...)
- الشوائب المنحلة في الوسط المائي (السكاكر،Ph الأملاح المعدنية والعضوية)

✓ **بالنتيجة:** التقنيات المتبعة إذا للاستخلاص والتنقية هي:

1- الاستخلاص بمحل عضوي في وسط قلوي، 2- الاستخلاص بمحلول مائي حمضي

يُمكن تمييز نوعين من القلويدات التي يُجرى استخلاصها على عدة مراحل:

✓ **قلويدات متطايرة volatils:**

- يتم الحصول على مسحوق الخضروات عن طريق السحق broyage.
- يتم وضع المسحوق بوجود أساس (الصودا soude)، + ثمّ يخضع المزيج للمعاملة ببخارالماء vapeur d'eau
- يتم تكثيف المجموع ثمّ فصل الجزء المائي عن نواتج التقطير التي لا يتم خلطها (مثل نيكوتين التبغ).

✓ **قلويدات ثابتة fixes:**

- يعامل النبات بالماء أو الكحول (إيثانول éthanol، ميثانول methanol) بوجود حمض للحصول على قلويدات بشكل أملاح قابلة للذوبان sels solubles.
- يتم تركيز concentrée المحلول الاستخلاصي، ثمّ يُقلوَن بالصودا أو الأمونيا ammoniaque لتُحرّر القلويدات
- يتم إذاً أخذ هذه القلويدات بواسطة مذيب عضوي لا يمتزج بالماء

4) **المحتوى من القلويدات:**

- يتراوح بين بضع أجزاء من المليون إلى عدّة غرامات، مثال ذلك، يوجد:

(3غ) فنبلاستين في (1طن) من الفنكا الكبيرة او الورديّة، (15 %) في قشور الكينا الحمراء

- تشاهد عادة بشكل مزيج من القلويدات مع وجود مركب رئيسي
- تتميّز القلويدات في النبات الواحد بأنّ لها ذات المنشأ الحيوي حتى لو بدت مختلفة البنية

- يختلف المحتوى من القويدات حسب: العضو النباتي وفترة القطاف أو الجني

5) التوضّع:

يُلاحظ غالباً بالنسج المحيطية، أنّ الصفة القلوية والفعل المضاد للاستقلاب الذي تمارسه معظم القلويدات يفرض على النبات بعد تصنيعها، أن يتمّ تجميعها وتخزينها في الفجوات الخلوية.

6) الدور أو الوظيفة:

يصعُب مثل بقية المستقلبات الثانوية، تحديد وظيفة القلويدات بالنبات، لكن هناك عدة فرضيات: تقوم بحماية النبات ضد المعتدين الخارجيين، قد تكون عبارة عن: مستقلبات وسطية؟مركبات تخزين؟منظمات للنمو؟ مستقلبات نهائية للفضلات

7) معايرة القلويدات:

✓ **معايرة مجمل القلويدات** Calibrage des alcaloïdes totaux: (غير نوعية)

- قياس أو معايرة الوزن Gravimétrique
- معايرة **حجمية** volumétrique، مثلاً: معايرة حمض، أساس مباشرة أو غير مباشرة Indirect

تُستخدم طُرق التحليل الحجمي على نطاق واسع، رغم أنها ليست انتقائية للغاية كونها تعتمد عموماً على الخصائص القلوية، لذلك ضروري أولاً ضمان نقاوة القلويد، وإذا لزم الأمر، لاستخلاصه من وسطه أو بيئته.

يتم تنفيذه في مذيب مائي Aqueux، كحولي Alcoolique، أو لا مائي Anhydre (حمض الخل الثلجي Acide acétique cristallisable، والنمط الأخير أكثر ملاءمة لتحديد المواد ذات الأساسية المنخفضة.

- معايرة Protométrie (القياس الضوئي) في وسط لا مائي Milieu non aqueux (acOH glacial / $HClO_4$)
- معايرة لونية Colorimétriques + معايرة وزنية

✓ **معايرة مجموعة قلويدات أو معايرة قلويد محدد** Étalonnage d'alcaloïdes spécifiques:

تكون القياسات الفيزيائية، غالبًا أكثر تحديدًا وأكثر حساسية، يتم تطبيقها عادةً على الكميات الفرعية من المليغرام Milligramme مثل تقنيات:

- القياس الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية la spectrophotométrie U.V.
- أو الطرق الفلورية (التألّق) la fluorescence، + أو الكهروكيميائية électrochimiques
- HPLC, TLC (يتم استخدام الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء أكثر وأكثر، وخاصة بالمعايرات Étalonnage في الوسط البيولوجي Milieux biologiques، والتي تسمح بفصل جيد للمنتج الذي تمّ تحليله والجرعات الانتقائية عند مخرج الجهاز)
- معايرة Protometry (القياس الضوئي) في وسط لا مائي
- دفع التطور حديثاً للتقنيات الكيميائية المناعية Immunochimiques لإمكانية الحد من حساسية ونوعية القياسات، والسماح بتقدير المواد المحددة في الأنسجة الحية بتركيزات منخفضة للغاية (أقل من 9 - 10).

الفصل الرابع

العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات

Les drogues à Glucosides (=Hétérosides)

العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات

1. عموميات/ التعريف
2. التسمية/ والتصنيف
3. خصائص الغليكوزيدات
4. التأثير والأهمية العلاجية
5. أمثلة بعض المركبات الغليكوزيدية

12.1. عموميات:

I. **التعريف:** هي سكريات غير متجانسة تُعطي بالحلمأه: جزء سكري + جزء غير سكري (aglycone أو génine).

II. التسمية/ والتصنيف:

✓ تّسمّى أو تَّصنّف الغليكوزيدات تبعاً لـ :

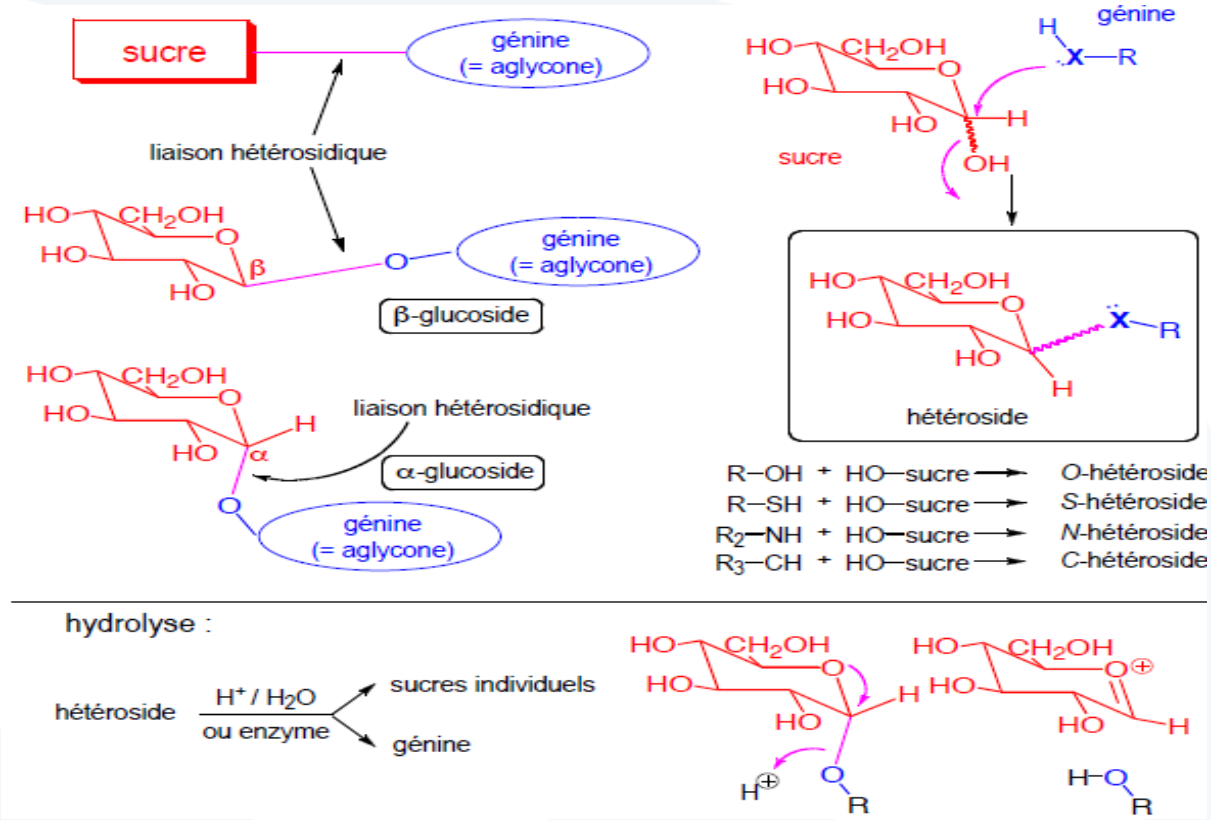
a. نوع الرابطة بين الجزئين (R = سكر & R' = أغليكون أو جينين)، إلى، شكل (1-12):

1) O-غليكوزيد **O-Glucoside**: يربط الأوكسجين بين الجزئين= R-C-O-R'، وهي الأكثر انتشاراً.

2) S- غليكوزيد **S-Glucoside**: يكون الارتباط بواسطة الكبريت= R-C-S-R'.

3) N- غليكوزيد **N-glucoside**: يكون الارتباط بواسطة الآزوت= R-C-H-N-R'.

4) C- غليكوزيد **C-glucoside**: يكون الارتباط بواسطة الكربون= R-C-H-C-R'.



بنية عامّة وتصنيف الغليكوزيدات.

b. **طبيعة الأغليكون إلى:**

- غليكوزيدات ستروئيدية Glycosides Stéroidiques.
- غليكوزيدات أنتراكينونية Glycosides Antraquinoniques.
- غليكوزيدات أنتوسيانية Glycosides Anthocyanidiques.
- غليكوزيدات فلافونية Glycosides flavoniques.
- غليكوزيدات سابونينية Glycosides saponiniques.
- غليكوزيدات عفصية Glycosides tanninoside.

III. خصائص الغليكوزيدات:

a. **يُلاحظ وجود الغليكوزيدات في معظم فصائل مغلفات البذور، مثلاً:**

- الفصيلة **الدفلية** غنية جداً بالغليكوزيدات المقوية للقلب (ستروفانتوس *strophanthus officinaux*، دفلة *Nerium oleander*) + فصيلة زنبقية (عنصل *scilla maritima*، لؤلؤة الوادي *convalaria maialis*) + فصيلة خنازيرية (ديجيتال إرجواني *Digitalis purpurea*).
- الفصيلة **العنابية أو النبقية** Rhamnaceae غنية بالغليكوزيدات الأنتراكينونية المسهلة (قشرة مقدسة

rhamnus purshiana، عوسج أسود *Rhamnus frangula*، نبق *Rhamnus cathartica*) + بعض نباتات الفصيلة الزنبقية (صبر *aloes officinaux*).

- بعض الليمونيات في **الفصيلة السذابية** تحتوي غليكوزيد فلافوني الهيسبيريدوزيد (نارنج *citrus aurantium*).

b. قد يتواجد الغليكوزيد الواحد في عدة فصائل نباتية، مثالها: الريتوزيد Rutoside في:

- الفصيلة الآسية Myrtaceae (الأوكاليبتوس Eucalyptus globulus)
- الفصيلة **السذابية** Rutaceae (الحمضيات أو الليمونيات).

c. قد يتواجد أحياناً عدة غليكوزيدات في النبات الواحد، فمثلاً: في نبات **الديجيتال الأرجواني** أكثر من عشرة غليكوزيدات مقوية للقلب.

d. تتواجد الغليكوزيدات في مختلف أقسام النبات، أي في:

- **الجذور** Racine: تحوي العشبة المغربية *Smilax Divers* (سابونين السارسابونوزيد (رامنوز + سارسابوجينين) يُسهّل طرح الفضلات، يُعالج بعض الأمراض الجلدية الناتجة عن التسمم المعوي والزهري والروماتيزم).
- **الجذامير** Rhizomes: عرق السوس *glycyrrhiza glabra* (سابونوزيد = غليسيريزين، للقرحة المعدية والربو).
- **البذور** Graines: خردل أسود *Sinapis nigra*: سينغروزيد sinigroside (غليكوز + كبريتات البوتاسيوم + ايزوتيوسيانات الأليل=عطر الخردل) محمّر ومنقّط في أمراض الرئة، قاتل للجراثيم في التهاب الجهاز التنفسي.
- **القشور** Ecorse: عوسج أسود ونبق (فرانغولوزيد franguloside)، قشرة مقدّسة (كاسكاروزيد Cascaroside = غليكوز + باربالوئين أو كريزالوئين)، وهي جميعها مواد انتراكينونية مسهّلة.
- **الأوراق** Feuilles: السنا *cassia angustifolia* (سينوزيد sénnoside المسهل).
- **الأزهار** Fleures **والأغصان** Branches: تحتوي أزهار الوزال *Sarothamnus scoparius* فلافونوئيد السكوباروزيد (مدر، ومقاومة هشاشية الأوعية الشعرية)، + أمينات عطرية: دوبامين (مقلد للعصب الودي أي قابض للأوعية ورافع للضغط)، والأغصان على قلويد السبارتئين (مقوي للقلب غير حقيقي، ومسهل للولادة).
- **الثمار** Fruits: يحوي اللوز خاصّةُ المر *Amygdalus communis var. amar* على غليكوزيد سيانوجيني الأميغدالوزيد(يُشار إليه خطأً بـ V.B17، ويروّج له حديثاً كعلاج للسرطان، لوجود HCN السام).

e. خصائص الفيزياكيميائية: تُعدّ عموماً قابلة للتبلور، أحياناً ملوّنه (فلافونوئيدات صفراء،....)، غالباً مرّة، تنحل بالمذيبات القطبية، ومزائجها بالماء، غير منحلّة بالمذيبات العضوية ← الإستخلاص بالماء و/أو الكحولات، يُمكن أيضاً استخدام طريقة "المذيبات المتتالية solvants successifs".

f. تحديد بنيتها: تسمح طرق الهدم أو التفكّك dégradatives: بتبسيط البنيات المعقّدة جداً، عن طريق:

- التحلّل المائي الحمضي hydrolyse acide، أو التحلل المائي الإنزيمي hydrolyse enzymatique الذى يسمح بمعرفة الكيمياء الفراغية Stéréochimie ألفا أو بيتا لنقاط الاتصال السكرية (بيتا-غليكوزيداز = مستحلب).
- أو تقنيات أخرى: تتطلّب الـ C – غليكوزيدات شروط مؤكسدة (أنتراسينوزيد)، تُحرّر هذه التقنيات السكريات التي يُمكن تحليلها بالـ TLC والـ HPLC، + والجزء غير السكري الذي يتوجّب تحديد هويته، يجب بعدها إيجاد نقاط الإرتباط بين الجزئين السكري وغير السكري.

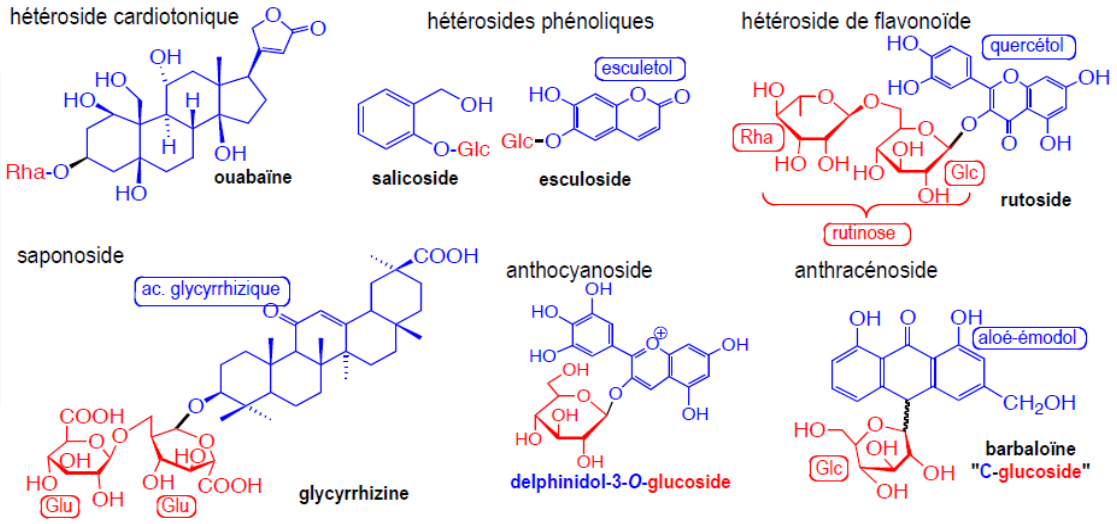
IV. التأثير والأهمية العلاجية:

يتميّز العديد منها بأنّه فعّال جداً فيزيولوجياً، وتحتل أهمية كبيرة في علم العقاقير باستخدامها نقيّة أو كمزيج، والبعض منها حتى سام جداً (قلبية سامة cardiotoxicité، غليكوزيدات سيانوجينية)، فمها غليكوزيدات:

- **مقوية للقلب** cardiotonique (ديجيتال أرجواني، ستروفانتوس، دفلة).
- **ستيروئيدية** stéroidiques تقي من تصلب الشرايين: سيتوستيرول (الزيتون *Olea europaea*، السبانخ *Spinacia oleracea*، الجوز *Juglans regia*).
- **أنتراكينونية**: مسهلات purgatives / laxatives (راوند، نبق، عوسج، قشرة مقدسة).
- **فلافونوئيدية** flavonoïdes، سابونوزيدات saponosides: مدرات diurétiques + وخواص V. P.(فلافونوئيدات: عنب الدب *Arctostaphylos uva-ursi*، نبق، عوسج، متّة،...).
- **خافضة للحرارة** antipyrétiques + **مضادة لآلام المفاصل والروماتيزم** antirhumatismales (ساليكوزيدات salicosides: صفصافات الميتيل/ الصفصاف..).
- **أنتوسيانية** Anthocynidiques: خواص V. P. لمعالجة آفات الأوعية الشعرية (كستناء الهند *Aesculus hippocastanum*، العنبية *Vaccinium linnaeus*).
- **عفصية** tanninoside: قابضة (كستناء الهند، سنديان عفصي *Quercus infectoria*، شاي).
- **سابونينية saponiniques**: لأمراض جلدية وهضمية وربو..(عرق السوس، عشبة مغربية..).
- **مضادة للجراثيم** antimicrobiennes: فطور عقدية منتجة لمضادات حيوية بنيتها غليكوزيدية: ستربتومايسين (متسلسلة رمادية *Strep. griseus*)، كانامايسين (متسلسلة كانامايسية *Strept .kanamycetus*)، نيومايسين (متسلسلة فرادية *Strep. fradiae*)، أريترومايسين (متسلسلة حمراء *Strep. erythreus*).

V. أمثلة بعض المركبات الغليكوزيدية:

غليكوزيدات: فلافونوئيدية (روتوزيد) + فينولية (ساليكوزيد، إسكولوزيد) + مقوية للقلب (وابائين) + أنتراسينوزيد (باربالوئين "C- غليكوزيد") + أنتوسيانوزيد (ديلفينيدول-3-O- غليكوزيد) + سابونوزيد (غليسيريزين).



الفصل الخامس

العقاقير الحاوية على غليكوزيدات مقوية للقلب

Les drogues à Cardiotoniques

الغليكوزيدات المقوية للقلب

1. التعريف
2. البنية
3. العلاقات بين البنية – النشاط
4. الخصائص الفيزيا-كيميائية
5. التأثير والاستعمال الدوائي
6. أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب

1. التعريف:

هي عدّة مواد متجانسة بنيوياً وأيضاً دوائياً، تُعتبر أدوية من أصل نباتي أساسية لعلاج القصور القلبي.

a. **تاريخياً**: عُرِفَت خصائص نبات الديجيتال بنهاية القرن الثامن عشر، وأصبح الستروفانتوس رسمياً في بداية القرن العشرين، فالديجيتالين هو أول مادة عُزلت من قبل الصيدلاني Claude Nativelle، وتمّ استخدامه لغاية 2005.

b. **التوّضع Localisation والتوزيع Répartition**: تتوزّع النباتات ذات الغليكوزيدات القلبية بشكل محدود على بضع عشرات من الأجناس المنتمية إلى 12 فصيلة نباتية، منها:

- **4 رئيسية**: زنبقية Liliaceae (عنصل، زنبق الوادي)، دفلية Apocyanaceae (دفلة، ستروفانتوس)، حوذانية (ضفدعية) Ranunculaceae (خربق أسود = وردة الميلاد)، خنازيرية Scrophulariaceae (ديجيتال).
- **بدرجة اقل** بقية الفصائل: سوسنية Iridaceae، فولية Fabaceae، ملفوفية Brassicaceae، حرابية

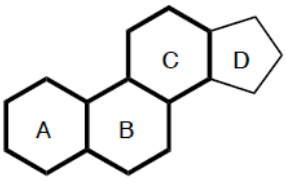
Celastraceae، زيزفونية Tiliaceae، حملية Plantaginaceae، صقلبية Asclepiaceae.

- **يُمكن** أن تحتوي جميع أجزاء النباتات عليها ، لكن محتوياتها منخفضة دائمًا.

2. البنية Structure:

تتميّز الغليكوزيدات القلبية (H.C.) hétérosides cardiotoniques بأنّها متجانسة جداً، تتكوّن من: جزء أغليكون ستيروئيدي + جزء سكري (عدّة سكريات (ose أو oligoside):

a. الأغليكون: هيكله هو "سيكلوبنتانوبيرهيدرو فينانثرين Cyclopentanoperhydro phénanthrènique" من نمط: كاردينوليد Cardénolides 23 ذرة كربون أو بوفادينوليد Bufadiénolides 24 ذرة كربون.

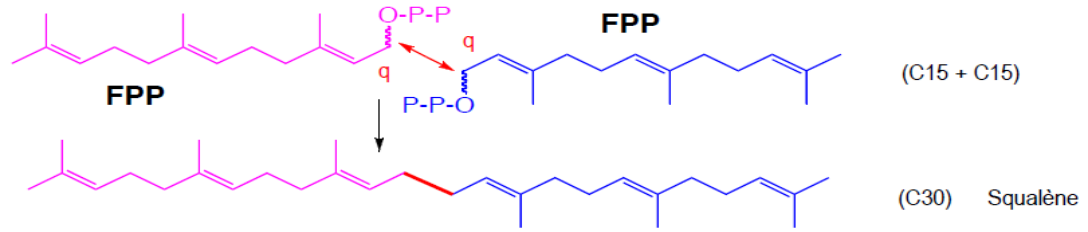


هيكل الغليكوزيدات القلبية.

1) نشوء الهيكل:

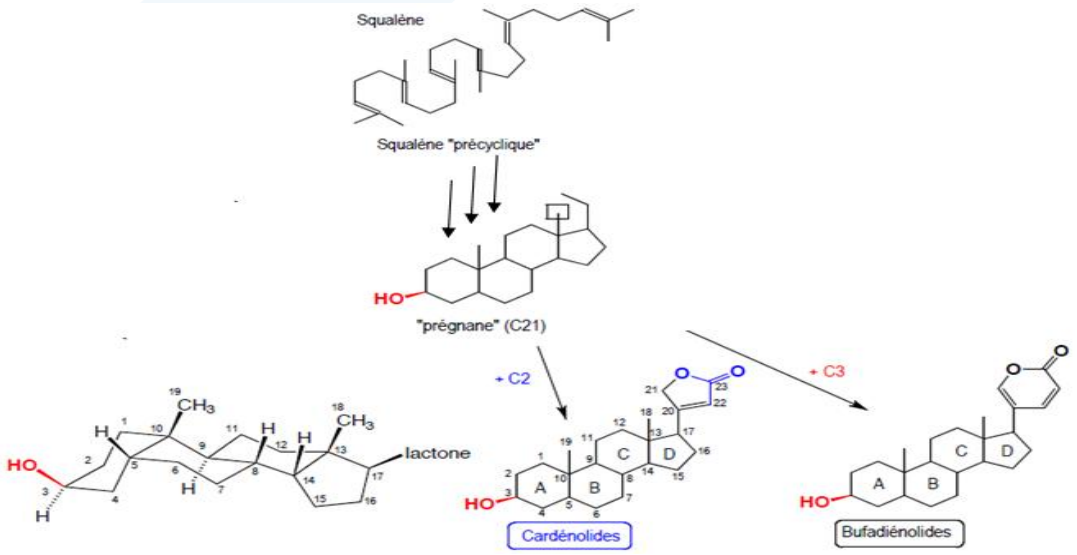
يرتبط أو مشروط تواجده بواسطة 3 تسلسلات تفاعلية أساسية:

- تكوين الأيزوبرين "النشط isoprène actif ".
- اقتران "رأس-ذيل tête-queue" لوحدات الإيزوبرين IPP: تشكيل فارنزيل بيروفوسفات FPP (C15)= Farnésyl pyrophosphate، انظر صفحة 126).
- اقتران "ذيل – ذيل queue-queue " لجزيئتي FPP 2 لتشكيل سلائف من C30 (= سكوالين Squalène):



- **التحلقن** في سيكلوبنتانوبيرهيدروفينانثرين **وإعادة الترتيب**: بدءاً من السكوالين ⟵⟵ "prégnane" =(C21):

إمّا C2+ ⟵ كاردينوليدات Cardénolides، **أو** C3+ ⟵ بوفادينوليدات Bufadiénolides:



بنية أمثلة بعض المركبات الغليكوزيدية.

2) الخصائص البنيوية:

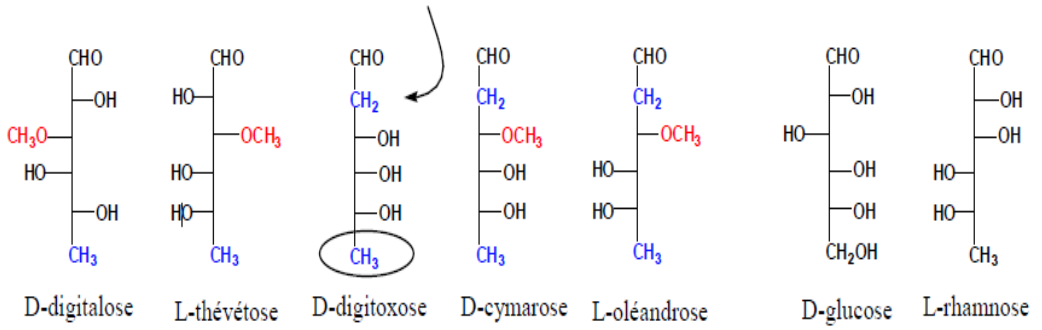
- تمتلك جميعها: الكاردينوليدات + والبوفادينوليدات:
  - تقاطعات (نقاط اتصال) للحلقات A/B = cis، B/C = trans، C/D = cis (نوعي لمقويات القلب).
  - وجود 2 هيدروكسيل OH-: في (C:14, 3) نمط بيتا، + وجود ميتيل CH3– : في (C:13, 10).
  - هيكل ستيروئيدي (سيكلوبنتانوبيرهيدروفينانثرين).
  - يحمل الكربون 17 حلقة لاكتونية ألفا – بيتا غير مشبعة لكن الإختلاف أنّها في بيتا:
    - لاكتونية خماسية غير مشبعة (حلقة بوتينوليد): = كاردينوليدات (C23)، كالديجيتال.
    - لاكتونية سداسية غير مشبعة + رابطة مضاعفة بـ 4: = بوفادينوليدات (C24)، كالعنصل والخربق الأسود.

3) الاختلافات البنوية: محدودة للغاية، وجود هيدروكسيل OH- إضافي:

- في C12 (ديجيتال) + في C16 (ديجيتال، أدونيس)، + في C5 (زنبق الوادي، ستروفانتوس)
- يتأكسد أحياناً ميثيل C19 للكحول أو الألدهيد، يتمّ نادرًا جداً أسترة أحد الـ OH: (Gitaloxigenine).

b. بنية الجزء السكري oses:

- يُثبّت السكر بالـ OH بالموقع C3 في السيكلوبنتانوفينانترين، أهمها: D-digitalose، L-thévétose، D-digitoxose، D-cymarose، L-oléandrose، D-glucose، L-rhamnose.



بعض السكريات التي تدخل في بنية الغليكوزيدات القلبية.

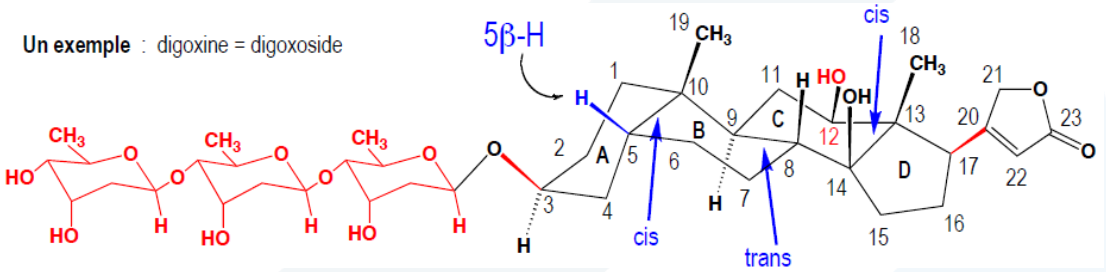
- العام سلسلة سكرية واحدة: غليكوز Glc ⟵ غليكوزيدات "أولي primaire".
- محدد أو نوعي Spécifiques: سكريات منقوصة الأوكسجين désoxysucres،.....
- التحلّل المائي ⟵ ثنائي bi أو ثلاثي trioses (سيللاتريوز scillatriose/ في العنصل).

3. العلاقات بين البنية – النشاط Structure-Activité:

- يُعدّ التكوين أو الشكل configuration 17 بيتا- OH: أساسي (ألفا غير نشط)، + تكوين الحلقات كالتالي:
  - A/B cis: هي الحد الأقصى (هي أكبر بـ 10 مرّات نشاط أو فعالية من الإيزوميرات trans).
  - C/D حتمياً cis (نوعية للكاردينوليدات والبوفادينوليدات).
- البدائل substituants:

- في 3 ألفا: يقلّ النشاط، + في الـ 14: يجب الـ OH أن تكون من نمط بيتا.
- السكريات ليست حاسمة، لكنّها تُعدّل الإنحلالية وبالتالي الارتشاف résorption.

– مثال: ديجوكسين *Digoxine* = ديجوكسوزيد Digoxoside= ديجيتوكسين = ديجيتالين.



بنية الديجوكسين.

4. الخصائص الفيزيا-كيميائية:

– قابل للذوبان بالماء، وبالكحول، تختلف الانحلالية حسب المركب.

– وجود الحلقة اللاكتونية: يُقلّل الثباتية، بسبب هشاشتها وانفتاحها بالحرارة وفي وسط قلوي.

– الإستخلاص: في الكحولات بقوى مختلفة، تبعاً للبحث عن غليكوزيدات أولية أو ثانوية، والتنقية بالكروماتوغرافيا.

– يُستهدف عند الكشف كلّ من: الحلقة اللاكتونية، الهيكل الستيروئيدي، السلاسل السكرية.

– تحضير الخلاصة للكشف: مسحوق العقار+ إيتناول+ خلات الرصاص (غليان نصف ساعة و تبريد) ⟵ فصل الرشاحة (تبريد أو تثفيل) ⟵ استخلاص بالكلوروفورم.

a. التوصيف// التفاعلات اللونية Réactions colorées الخاصّة:

1) بالسكريات sucres:

– تفاعلات **لونية عامّة**: تعتمد على تشكّل مشتقات فورفورالية بعد تسخين السكر بوسط حمضي بوجود فينول (تفاعل موليش Molisch ⟵ أحمر بنفسجي، سيلفانوف Seliwanoff ⟵ أحمر كرزي، بيال Bial ⟵ أزرق).

– تفاعلات لونية **خاصّة** بالسكريات **المنقوصة** الأوكسجين:

- تفاعل Pesez (2,6-didésoxyhexoses): كزانتدرول xanthydrol + (غليكوزيد+ حمض خل مركز) وتسخين (بحمّام مائي) ⟵ لون أحمر
- تفاعل كيلر- كيلاني R. de Keller-Killiani (dideoxy-glc): محلول خلّي للغليكوزيدات المقوية للقلب (H.C.) + H_2SO_4 مركّز ⟵ طور خلّي acétique أزرق اللون + حلقة سطحية بينية بلون بنّي.

2) بالجزء اللاسكري (الأغليكون أو الجينين génines):

– فصل بالتحلّل المائي + استخلاص في مذيبات عضوية (كلوروفورم $CHCl_3$، ثنائي إيثيل الإيثر Et_2O).

i. بالهيكل الستيروئيدي:

- كاشف ليبرمان R. de Liebermann: محلول كلوروفورمي للغليكوزيد + قطرة قطرة من بلا ماء حمض الخل H_2SO_4 + Anhydride acétique المركز ← طور $CHCl_3$ بدايةً بنفسجي ثمّ أزرق مخضر (ليس مُحدّد جداً).

ii. **بالحلقة اللاكتونية (الكاردينوليدات):** اختبارات تعتمد على مشتقات عطرية نترية arom. Nitrés/ بوسط OH-:

- تفاعل بالجيت Baljet: مع حمض البيكريك Ac. Picrique + NaOH ← برتقالي (ثابت، حساس قليلاً).
- تفاعل كيد R. de Kedde: مع 3، 5- حمض ديتروالجاوي Ac. 3,5-dinitrobenzoïque + NaOH ← أحمر (حساس، ثابت).
- تفاعل رايموند- مارتود R. de Raymond-Marthoud: مع ميتا- دينيتروبنزين meta -dinitrobenzene + NaOH ← بنفسجي (زائل، حساس للغاية).
- تُطبّق كثيراً هذه التفاعلات، حسّاسة، وتُستعل كعامل إظهار في الكروماتوغرافيا على الورق (بالجيت وكيد).

b. **تفاعلات التألّق Réactions de fluorescence: (للكاردينوليدات cardénolides):**

تفاعلات حسّاسة، الغليكوزيدات القلبية في وسط حمضي ← تألّق للمشتقات منزوعة الماء في (14-15) أو (14- 15 و 16-17) (التألق بسبب تشكل روابط مضاعفة متناوبة):

- تفاعل R. de Pesez: مع حمض الفوسفور المركز H_3PO_4 ← تألّق أزرق مخضر.
- تفاعل R. de Swendsen-Jensen: مع حمض الخل ثلاثي الكلور CCl_3–COOH ← تألّق شديد جداً.
- يُستعملان كعامل إظهار في الكروماتوغرافيا على الورق وعلى الطبقة الرقيقة.

c. **على الطبقة الرقيقة CCM (TLC):**

- يُطبّق تفاعل كيد R. de Kedde أو UV بعد إرذاذ حمض الخل ثلاثي الكلور على صفيحة الـ TLC المحتوية على غليكوزيد قلبي ← تألّق بألوان تختلف بحسب نوع الغليكوزيد.

d. **المعايرة:** بطرق فيزياكيميائية: لونية Colorimétrique، وزنية Pondérale، قياس الكثافة Densitométrique، + بطرق بيولوجية: تقييم السميّة القلبية (LD50 في الضفادع).

5. التأثير والاستعمال الدوائي:

تتميّز بتأثيرات قلبية بأكثر من مستوى وفق القاعدة الثلاثية **3R** لبوتان Pottain: يقوّي Renforce، يُنظّم Régularise، ويُبطّئ Ralentit القلب، بالنتيجة يُحسّن أداء القلب:

- **الإنقباضية** contractilité: تعزيز التقلص العضلي الإيجابي ← يزيد قوة وسرعة تقلص عضلة القلب.
- **الموصلية القلبية** conductibilité: العمل على النسيج العقدي، تُقلّل معدّل توصيل التدفق (الأذيني البطيني) ← تُبطّئ معدّل ضربات القلب.
- **التلقائية** automaticité: تغذية سلبية (Chronotropic): ← يُقلّل من معدل ضربات القلب، + تغذية إيجابية (Bathmotropic): منشّط الإستجابة ← يزيد من الإثارة

6. أمثلة العقاقير الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

1) الديجيتال الإرجواني (قمعية إرجوانية) *Digitalis purpurea L.* // الفصيلة الخنازيرية (Scrofulariaceae) أو الحملية Plantaginaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، بيضوية مستطيلة (لسينية) كاملة، تستدق ببطء بنهايتها السفلية، مُسنّنة الحواف، الأوراق القاعدية والمتوسطة ذات سويقة طويلة بينما العلوية لاطئة.

- **تُجنى الأوراق بفترة الإزهار، بالسنة الأولى:** يزداد تدريجياً لأعلى عيار للغليكوزيدات الفعّالة بـ: شهر آب وأيلول – ثمّ يثبت لغاية تشرين الثاني، بينما بالعام الثاني يزداد ويكون أعظمي من آذار ولبداية تموز ثمّ يتناقص، ولكن أقل من محتوى العام الأول.
- **تُحفظ الأوراق:** يتم التجفيف بسرعة وبحرارة (50مْ)، يعود لطريقة حفظ العقار أهمية بالغة لمنع هدم الغليكوزيدات والحفاظ عليها كما بالحالة الغضة، والطريقة الأمثل: التجفيد، والتثبيت بأبخرة الغول (لكن مكلفة بكميات كبيرة).
- يُعدّ شديد السمية (10غ من الأوراق الجافة و 40غ من الأوراق الطازجة مميتة للإنسان).
- **تُستخدم البذور:** في تحضير مركب سابونيني الديجيتونين digitonine الذي يُستعمل كاشفاً مرسّباً للستيرولات.

✓ **المكونات الفعّالة:**

- فلافونوئيدات، + كينونات (أهمها الديجيتولوتين Digitoluteine)، + سابونوزيدات.
- **غليكوزيدات ستيروئيدية مقوية للقلب:** تُعدّ سكريات معقدة مقوية للقلب، (0.1-0.4%)، عُرف منها 30 مركب// من سلسلة الكاردينوليدات، أهمّها: ديجيتالوزيد digitoxoside (الفعّال الأهم) = ديجيتالين Digitaline = ديجيتوكسين Digitoxine (المستخلص من الديجيتال الارجواني والديجيتال الصوفي Digitalis lanata)، + ديجوكسيجينين digoxygénine، جيتكسوزيد gitixoside، سابوجينين sapogénine، ديجيتونين digitonine، ديجيتوفلافين digitoflavine، **تتصف جميعها بتأثير مقوي للقلب**، تنتمي هذه الغليكوزيدات إلى **مجموعتين**:

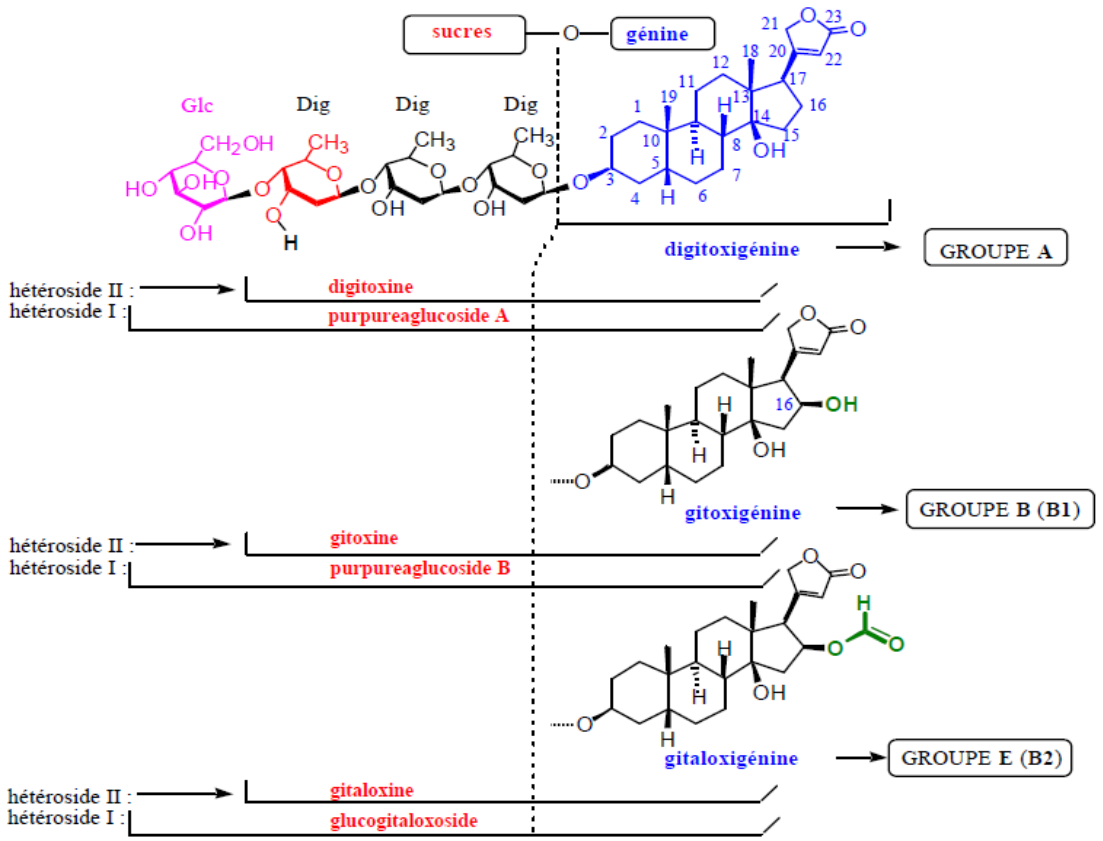
1) **غليكوزيدات أولية Hétéroside I (بالنبات الغض):** تتمثّل بغليكوزايدات البوربوريا purpurea glycosides تتكوّن من: جزء غير سكري + سكري: 3X D-digitoxose + X1 غليكوز (نهائي).

2) **غليكوزيدات ثانوية hétéroside II (بالنبات الجاف-** D-glucosidase) تتألّف من: جزء غير سكري (**أغليكون**) + سكري: 3X D-digitoxose

- **تتوزع مقويات القلب الأولية في 3 مجموعات حسب بنية الأغليكون:**
  - **المجموعة A:** الأغليكون = **ديجيتوكسيجينين** Digitoxigenine

- الغليكوزيد الأولي = البوربوريا غليكوزيد Purpurea glycoside A
- الغليكوزيد الثانوي الموافق = الديجيتوكسين Digitoxine = ديجيتالين Digitaline

- **المجموعة B (B1):** الأغليكون = **جيتوكسيجينين** gitoxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = البوربوريا غليكوزيد Purpurea glycoside B
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = الجيتوكسين gitoxine
- **المجموعة E (B2):** الأغليكون = **جيتالوكسيجينين** gitaloxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = غليكوجيتالوكسوزيد glucogitaloxoside
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = الجيتالوكسين gitaloxine



الغليكوزيدات المقوّية للقلب في نبات الديجيتال الإرجواني.

✓ **الفحص وتحديد الذاتية:**

يُجرى فحص: نباتي، + فيزيولوجي، + فيزيا-كيميائي وفق تفاعلات الفحص الخاصّة:

1) بالجزء السكري:

- تفاعلات لونيّة عامّة للسكريات المرتكزة على تشكيل مشتقات فورفورالية: تسخين السكريات بوسط حمضي + فينول (تفاعل موليش Molisch، بيال bial، سيلفانوف Seliwanoff).
- تفاعلات ملوّنة خاصّة بالسكاكر المنقوصة الهيدروكسيل في C_2: قليل غليكوزيد + حمض خل مركز + أثر من كلور الحديد + يُدخل بممص لأسفل الإنبوب (حمض كبريت كثيف + أثر من كلور الحديد)، فيظهر ← حلقة

حمراء بنيّة + طبقة خلية بلون أخضر مزرق.

2) **بالجزء غير السكري (الأغليكون):**

- **تفاعل ليبرمان:** محلول كلوروفورمي للغليكوزيدات + بلا ماء حمض الخل + قطرة قطرة من محلول حمض الكبريت الكثيف، فيظهر ← لون بنفسجي ثمّ أزرق مخضر.

3) **بالحلقة اللاكتونية:**

- **تفاعل تولنس Tollens**: إرجاع نترات الفضة النشادرية، فيتشكّل ← راسب أسود.
- **تفاعل المشتقات النترية** بوسط قلوي: محلول الغليكوزيدات + كاشف آزوتي + قطرة قطرة من محلول الغول الصودي فيتمّ الحصول على ألوان ثابتة بحسب التفاعل:
  - **تفاعل بالجة Baljet:** المزيج السابق + حمض المر، يُعطي ← لون برتقالي ثابت.
  - **تفاعل كيد Kedde:** المزيج السابق + حمض دي نترو 3-5 الجاذي ← أحمر بنفسجي حساس وثابت.

يُعدّ هذين التفاعلين حساسين وأكثر استعمالاً ويُطبقان كعامل إظهار بطريقة الكروماتوغرافيا على الورق.

- **التألق fluorescence:**

تتميّز بتفاعلات حساسة، خاصّةً مع غليكوزيدات المجموعة B، يكون اللون بحسب **التفاعل**:

  - **بيزي Pesez**: المزيج السابق + حمض فوسفور مركز، يُعطي ← تألّق أزرق مخضر.
  - **جنسن Jensen**: المزيج السابق + حمض الخل ثلاثي الكلور، يُعطي ← تألّق أزرق غامق جداً.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- ديجيتوكسين = ديجيتالين (خاصّةً) + غليكوزيدات أخرى: مقوية للقلب tonicardiaque، تُنظّم الإيقاع وتُبطّئ وتقوّي عضلة زيادة سعة نبضات القلب.
- الديجوكسين مدر قوي، يُحسّن أداء الكلى، يتضاعف بمؤازرة التأثير المنشط للديجيتوكسين: عندما يضخّ القلب الدم بكفاءة أكبر، تُفرز الكلى البول والمخلفات والسموم بسهولة أكبر.

✓ **العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الدوائي:**

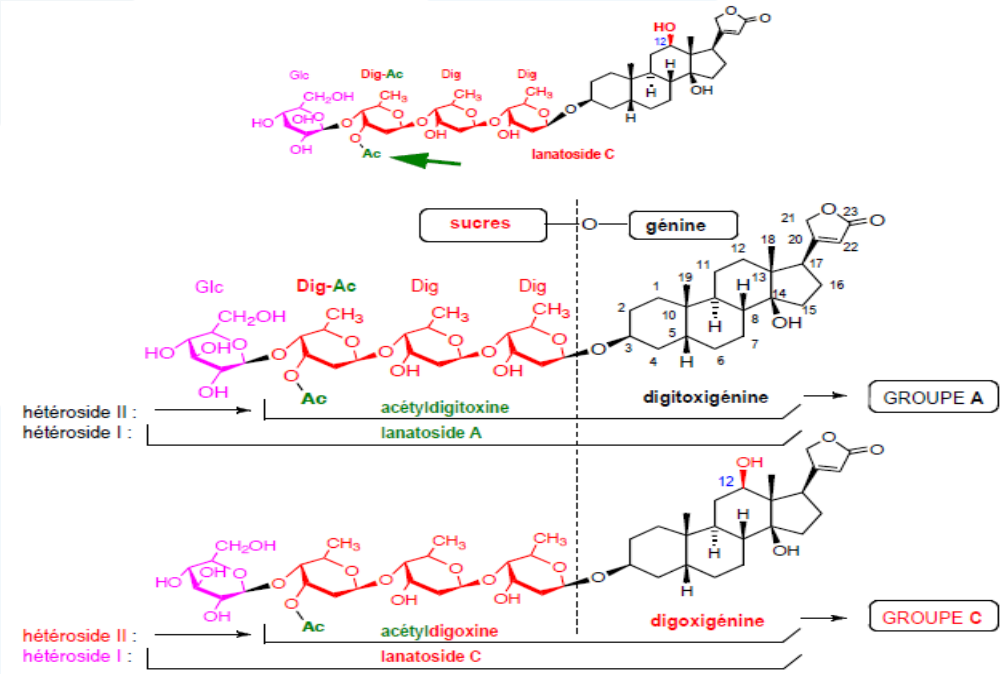
- أكّدت دراسة هندرسون Henderson وجود علاقة كبيرة بين جميع الغليكوزيدات المقوية للقلب والتأثير الدوائي، **ويعود اختلاف** التأثير واختلاف التثبّت على عضلة القلب إمّا إلى: هيكل الحلقة اللاكتونية، أو مكان توضّع الوظائف التبادلية المثبّتة على النواة الستيروئيدية، أو لعدد هذه الوظائف.
- امتصاص الديجيتال الإرجواني جيد عبر الجهاز الهضمي (90%).
- مدّة التأثير طويلة وأيضاً زوال الفعالية بطيئ، وذلك بسبب قدرة العقار على التثبّت على العضلة القلبية.

2) **الديجيتال الصوفي (القمعية الصوفية) *Digitalis lanata L.* // الخنازيرية (أو الحملية):**

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، بيضوية لسينية مؤنّفة بالنهاية العلوية، خضراء لمّاعة، ذات عروق، صوفية مغطاة بأوبار بيضاء بالوجه السفلي، حواف كاملة أو مسنّنة قليلاً.

✓ **المكونات الفعّالة:**

- غليكوزيدات ستيروئيدية من نمط كاردينوليدات(C23)، نسبتها >> بـ 4 أضعاف منها بالديجيتال الإرجواني، المجموعتين الأساسيتين الموجودين في العقار هما A (نفس جينين الديجيتالين)، و C (تمتلك OH بنمط بيتا في C_{12}، هي المجموعة التي يتم حالياً استخدامها فقط بالعلاج، ويتم في سلسلة السكر الخاصة بها، أستلة acétylée الـ OH في C3 من الديجيتوكسوز digitoxose الثالث (= ديجوكسين digoxine).
- **تتمثّل اللاناتوزيدات بـ = غليكوزيدات أولية (نبات طازج)، و = ثانوية (نبات جاف)**، تتألف من جزء سكري (غليكوز وديجيتوكسوز) + أغليكون (لانوكسين lanoxine أو ديجوكسن (= digitaline)، جيد: الامتصاص (70-80%) والتثبّت على العضلة القلبية، والتراكم ضعيف.
- **تتوزع مقويات القلب الأولية في مجموعتين حسب بنية الأغليكون:**
  - المجموعة A: الأغليكون = **ديجيتوكسيجينين** Digitoxigenine
    - الغليكوزيد الأولي = لاناتوزيد Lanatoside A (أغليكون= لانوكسين lanoxine)
    - الغليكوزيد الثانوي الموافق = أسيتيل ديجيتوكسين acétyldigitoxine
  - **المجموعة C:** الأغليكون = **ديجوكسيجينين** Digoxigenine
    - الغليكوزيد الأولي = لاناتوزيد Lanatoside C
    - الغليكوزيد الثانوي الموافق = أسيتيل ديجوكسين acétyldigoxine



الغليكوزيدات المقوّية للقلب في نبات الديجيتال الصوفي.

✓ **ملاحظة:** يتطلّب الأمر التحلّل المائي لفصل الأستات من الأسيتيل ديجوكسين للحصول على الديجوكسين Digoxine® (= ديجوكسوزيد Digoxoside).

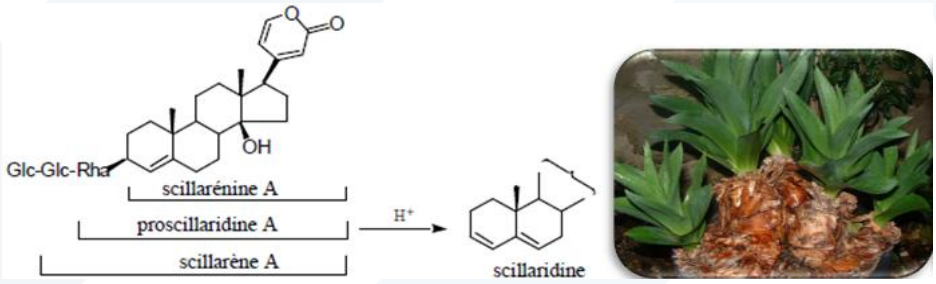
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- مقوي للقلب: لعلاج الرجفان الأذيني، يُبطّئ التوصيل الأذيني البطيني بحيث تتباطأ ضربات القلب ويزيد قليلاً من قوة الانقباض (تأثير تقلص عضلي إيجابي)، يُسبب تحسّن الدورة الدموية في فشل القلب الاحتقاني الناجم عن الرجفان الأذيني السريع.
- مدّر: يُنشّط الصبيب الدموي بمستوى الكلية، فيُحفّز تدفّق البول، ويُقلّل حجم الدم ومن العبئ على القلب.
- يُستخدم أيضاً مسحوق الأوراق في أمريكا الجنوبية: للتخفيف من الربو كمسكنات ومدرات للبول، وفي الهند: يتم تضمينه في مرهم يحتوي على غليكوزيدات الديجيتال المستخدمة لعلاج الجروح والحروق.

3) العنصل *Scilla maritima = Urginea maritima = Drimia maritima* // الزنبقية Liliaceae:

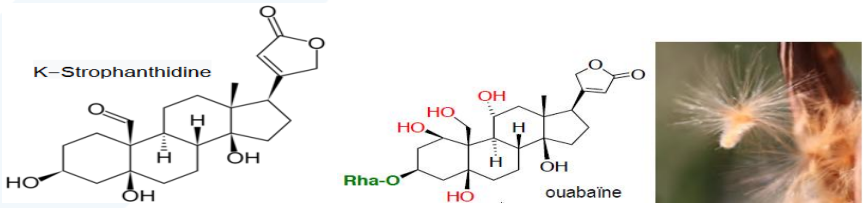
✓ **الجزء المستعمل**: الأبصال

✓ **المكونات الفعّالة**: بوفادينوليدات: غليكوزيدات السيللارين scillarène A & B (سيلارينين scillarènine + رامنوز و2 غليكوز).



4) الستروفانتوس *Strophantus spp.*= // الفصيلة الدفلية Appocyanaceae:

تُشكّل بذور الأنواع: *S. hispidus* - *S. gratus* - *S. kombe* - *S. sarmentosus* وخاصّةً الـ *S. gratus*، مصدرا لاستخلاص الوابائين G. Strophantidine = Ouabaïne (ينشطر إلى وابائيجينين + رامنوز)، لم يعد يُستخدم علاجيًا منذ عقود، ولكن كمادة مفيدة دوائياً، بينما تحتوي بذور الـ كومبة (كبيرة الحجم، خضراء رمادية، مرّة جداً)، على ستروفانتوزيد (غليكوزيد ثلاثي كاردينوليدات، ينشطر إلى 2 غليكوز + 1 سيماروز + ستروفانتيدين K.Strophantidine، مقوي للقلب يختلف عن الوابائين بوجود وظيفة ألدهيد في C10).



7. أمثلة العقاقير السامة الحاوية على الغليكوزيدات المقوية للقلب:

تُعدّ هذه النباتات سامة بسبب المواد الغليكوزيدية (وليس للقلويدات) لها خصائص "سامة القلب cardiotoxiques "

1) الدفلة الزهرية *Nerium oleander* // الفصيلة Appocyanaceae:

موطنه حوض المتوسط، تحتوي **الأوراق على**: غليكوزيدات كاردينوليدات= 1.5% = أولياندرين oléandrine ذات التأثير المقوي للقلب.

2) الدفلة الصفراء *Thevetia neriifolia= Thevetia Peruviana= Cascabela thevetia//*

الدفلية: تحتوي البذور على **كاردينوليدات**: تيفيتوزيد thevetoside (التيفيتين A thevetine و B: غير فعال، يتحوّل بالحلمهة الأنزيمية + ونزع جزيئتي غليكوز إلى ← بيروفوزيد peruvoside (الفعّال قلبيا)، يُستخدم في المكافحة البيولوجية للآفات، وزيت البذور بصنع "دهان" خصائصه مضادة للفطريات والبكتيريا وللنمل الأبيض.

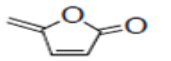
3) زنبق الوادي *Convallaria majalis*// الزنبقية Liliaceae (Convallariaceae أو الهليونية Asparagaceae):

تحتوي القمم المزهرة والبذور على: **كاردينوليدات** (كونفالاتوكسين convallatoxine: ينشطر ← ستروفانتيدين المقوي للقلب + رامنوز).

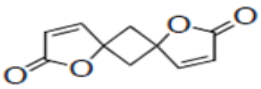
4) الخربق الأسود (وردة الميلاد) *Helleborus niger L.*// الحوذانية Ranunculaceae: .

✓ **الجزء المستعمل:** الجذمور زاحف ببطئ، بني مسوّد متشابك ومتداخل.

– **المكونات الفعّالة:** غليكوزيدات سابونينية (هيلليبورئين، هيلليبورين، بروتوأنيمونين protoanémonine = méthylène-lactone)، + غليكوزيدات ستيروئيدية مقوية للقلب من نمط البوفادينوليدات bufadiénolides أهمّها: هيلليبروزيد Hellebroside (أغليكون: هيلليبريجينين Hellebrigenine-3-O-ß-glucoside)، هيليبرين hellebrine، هيليبورين helleborine.



protoanémonine



anémonine

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

– مقوٍ للقلب (هيليبروزيد): تأثيره مشابه لنبات الديجيتال، تأثير الهيليبرين hellebrine أقوى >>> الهيليبورين helleborine، فعالية المقوية للقلب قوية جدا،

– مسهلة حادّة أو عنيفة diarrhée drastique (مواد سابونينية).

– يُستعمل كمجهض (يُؤثر على العضلات الملساء والجملة العصبية المركزية)، يزيد من الطمث بكميات قليلة.

– مهيج موضعي، تأثير مخرش للجلد، ساماً وخطيراً يُؤدّي لالتهاب عنيف بالأغشية المخاطية المعدية والمعوية، المسحوق يُسبّب العطاس، + يُستعمل في الطب البيطري.

5) حشيشة الصياد *Adonis Vernalis L.* // الفصيلة الحوذانية Ranunculaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الساق الورقية، خضراء مزرقّة، طعم مر.

✓ **المكونات الفعّالة:**

– سيماروزيد cymaroside (ينشطر ← سيمارجينين + سيماروز)،

– + أدونيتوكسين Adonitoxine هو مماكب للكونفالاتوكسين (ينشطر ← ستروفانتيدين + رامنوز)،

– + مواد فلافونية، وكومارينية (فيرنادين vernadine).

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مقوية للقلب: ستروفانتيدين لاتتراكم بالعضلة القلبية، مدّره (فلافونوئيدات).

الفصل السادس

العقاقير الحاوية على السابونوزيدات (السابونينات)

Les drogues à Saponosides (saponines)

عموميات:

1. التعريف:

- تُعدّ مركبات غليكوزيدية نباتية شائعة جداً، ذات جزء سكري + لا سكري ستيروئيدي أو ثلاثي التربين، محبّة للماء Hydrophile، تتميّز بخصائص: القوّة المنشّطة aphrogène، النفوذية للغشاء الخلوي والتوتر السطحي الفعّال Tensio-actif، + انحلال الدم hémolytiques، + السميّة (سامّة للحيوانات ذات الدم البارد كالأسماك).
- تنحل بالماء مشكّلة محاليل ذات رغوة سابونية، تذوب بالكحولات المخفّفة وعملياً لا تذوب بالمحلات قليلة القطبية (إيتر البترول، كلوروفورم، بنزن، وثنائي ايتيل ايتر)، تتميّز بدرجة انصهار مرتفعة بين (200-300مْ).

2. بنية السابونوزيدات:

تُمثّل مجموعة غليكوزيدات كبيرة، تمّ وصف 90 هيكل sequlletes من الجينين: هي بشكل رئيسي O-غليكوزيدات، لوحظ من زمن بعيد تقاربها مع بنية الكوليستيرول.

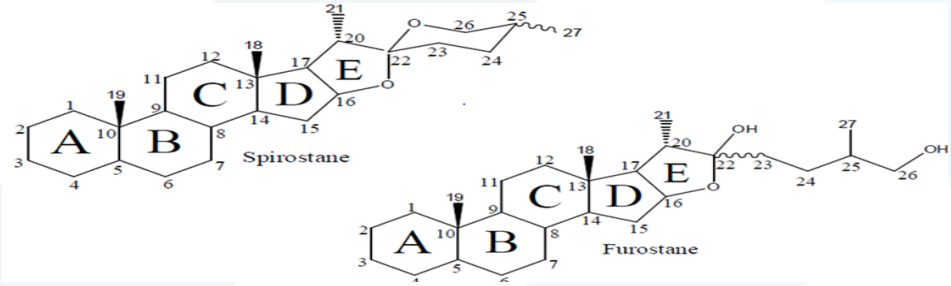
a. الجزء غير السكري (الأغليكون او الجينين génine):

تُصنّف السابونوزيدات بحسب طبيعة الأغليكون لمجموعتين: ستيروئيدية + وثلاثية التربين، مع التنويه أنّ النشوء الحيوي لكليهما يتم بالطريقة كما ذُكرت بالغليكوزيدات المقوية للقلب، يحدث التفرّع بعد تكوّن السكوالين: خلّات ← ميفالونات ← سكوالين ← ستيروئيد أو ثلاثي تربين:

1) **سابونينات ستيروئيدية stéroïdiques:** = هيكل (" spirostanique " ذات C27)

✓ **التوزّع:** يتواجد هذا الهيكل الستيروئيدي الـ " spirostane، تحديداً في أحاديات الفلقة كالفصيلة الزنبقية Liliaceae، الديسقورية Dioscoreaceae، النرجسية Amaryllidaceae، (نادراً عند الفولية، والخنازيرية).

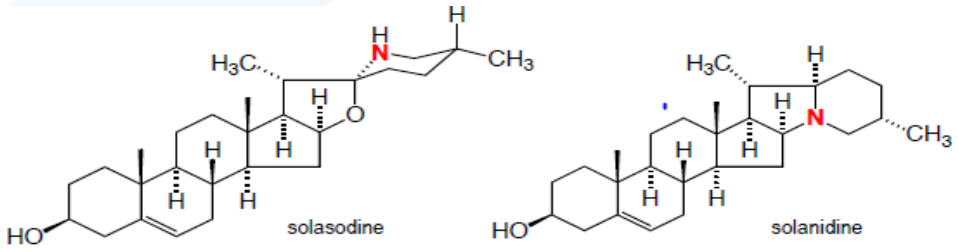
✓ **البنية:** جزء غير سكري ذات هيكل ستيروئيدي يتكون من 27 ذرة C، تتوزع على ستة حلقات hexacycliques،:" Sperostane" أو خمسة حلقات Furostane ، الحلقة E فورانية.



الهيكل أو البنية للسابونينات الستيروئيدية.

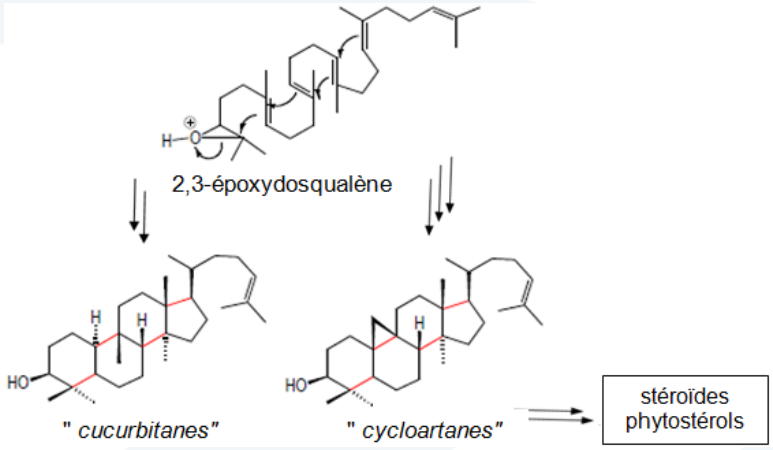
– **توجد حالة خاصّة عند الفصيلة الباذنجانية اندماج للأزوت N ← glyco- alcaloïdes:**

تُدعى الأمينات الستيروئيدية، لكن يُصنّفها البعض مع زمرة القلويدات الستيروئيدية (أولية للاصطناع النصفي)، مثل: أوراق الباذنجان الأسترالي (تفاح الكنغر) *Solanum aviculare* (سولانيدين solanidine يُستخلص ويُستخدم كمواد أساسية لإنتاج موانع الحمل الستيروئيدية) = ثمار *Solanum laciniatum* (استخدمها الأستراليون الأصليون كمادة للمفاصل المتورمة، ويحتوي النبات على ستيروئيد مهم لإنتاج الكورتيزون)، ثمار عنب الثعلب أو المغد الأسود *Solanum khasianum* =*S. nigrum* (يُستخدم النبات طبياً كمسكن وكمنوم وتنعيم الجلد، خارجياً لتخفيف آلام المفاصل)، تحتوي حميعاً: سولانيدين، + سولازودين solasodine = ديوسجينين ازوتي diosgénine azotée)، يوجد في هيكلهما رابطة مضاعفة بين C5 وC6.



البنية الكيميائية للسولازودين، وللسولانيدين.

✓ **النشوء الحيوي:** تُشتق من نواة 3,2-إبوكسيدوسكوالين 2,3-époxydosqualène التي تُعطي: ← "كوكوربيتانات cucurbitanes"، + و "سيكلوأرتانات cycloartanes" ، ومنها تتشكّل ← ستيروئيدات وستيرولات نباتية phytostérols .

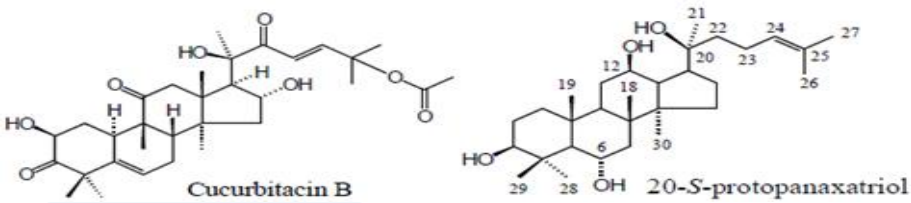


2) **سابونينات ثلاثية التربين Saponosides triterpéniques:** (ذات C30)

✓ التوزّع: لا توجد في عريانات البذور، بينما توجد بأعداد كبيرة خاصّةً عند مغلفات البذور ثنائية الفلقة مثل الفصيلة: القرنفلية Caryophyllaceae، الوردية Rosaceae، الربيعية Primulaceae، الكستنائية Hippocastanaceae، البطباطية Polygalaceae، السابونينيّة Sapindaceae، الآرالية Araliaceae، الحوذانية Ranunculaceae، (نادرة عند الفولية Fabaceae والخنازيرية Scrophulariaceae).

✓ **بنية الأغليكون أو الجينين:**

مواد طبيعية ثلاثية التربين = 30 ذرة كربون = يتكون من 6 وحدات إيزوبرينية، + يرتبط مع جزء سكري برابطة من نوع **أستر** بمجموعة الـ COOH- لكربون الموضع C28، أو رابطة من نوع **ايتر** مع مجموعة الـ OH- بالموضع C3، أو بالرابطتين معا، **ويوجد نوعين حسب عدد حلقات التربين الثلاثي:**



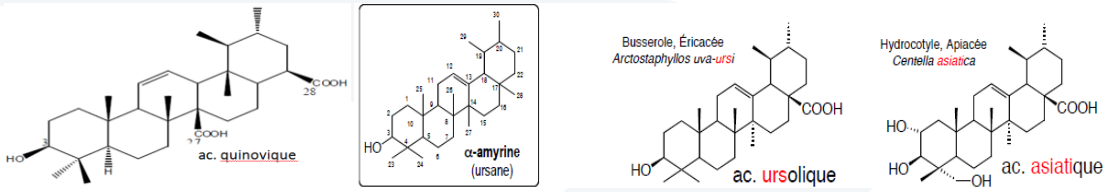
بنية الجينين التربيني: كوكوربيتاسين B و 20-S- بروتوباناكستريول.

i. **تربين ثلاثي: رباعي الحلقات tétracycliques** = تُلقب Dammarane:

توزّعها **محدود**، مثالها غليكوزيدات الجينسينغ: جينسينوزيد ginsénosides (باناكسوزيد panaxosides)، كوكوربيتاسين Cucurbitacines B ($C_{32}H_{46}O_8$) = 2,1-dihydro-a-elaterin، شديد السميّة للخلايا cytotoxiques فقد اختبر كمضاد للورم لكنّه سام جداً.

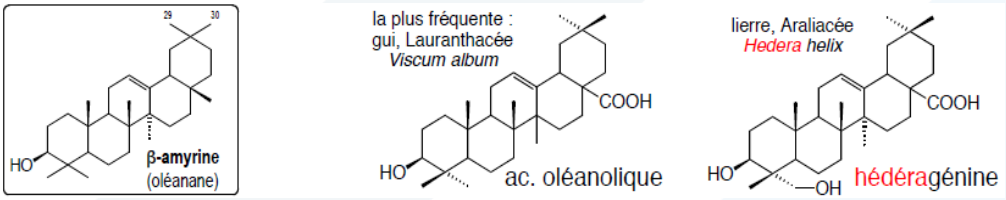
ii. **تربين ثلاثي خماسي الحلقات pentacycliques:** هي **الأكثر عدداً**، ترتكز على هيكلين أساسيين، هما:

– **ألفا-أميرين** α-amyrine: (أورسان ursanes)، مثل: حمض الأورسوليك (عنب الدب// الخلنجية)، حمض الآزياتيك (سرة البحر الهندية أو قصعة الماء// الأرالية)، وحمض الكينوفيك الغليكوزيدي ac. quinovique (جنس الرطريط Zygophyllun // القديسية).



بنية بعض الأمثلة عن تربين ثلاثي خماسي الحلقات.

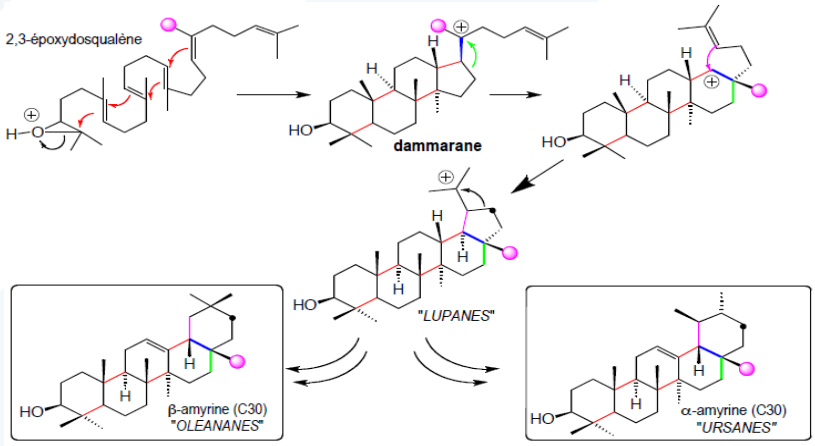
- **بيتا-أميرين** β-amirine: (**أوليانان** oléanane): حمض الأوليانوليك (الأكثر انتشاراً، في الدبق *Viscum album* // فصيلة دبقية Lauranhtaceae)، هيدراجينين (اللبلاب// الأرالية).



بنية بعض الأمثلة عن بيتا-أميرين (حمض الأوليانوليك بالدبق، والهيدراجينين باللبلاب).

✓ **النشوء الحيوي:**

- **تُشتق** من **السكوالين** squalène: (3,2-إبوكسيدوسكوالين) ⟵ داماران Dammarane (رباعي الحلقات، وهي تُمثّل مرحلة وسيطة) ⟵⟵ "لوبان Lupane" (خماسي الحلقات) الذي يُعطي: أورسانات، أو أوليانانات،
- **تكثر** الهياكل الثلاث الأخيرة كجزء أغليكوني بالسابونينات ثلاثية التربين، ولكن تُمثّل المشتقة من نواة الأوليانان > 50%.



Biogenèse des saponosides triterpéniques

b. بنية الجزء السكري glycone:

- تحتوي بنية السابونوزيدات غالباً السكريات التالية: L-Rhamnose, L-Arabinose, D-Glucose, D-Galactose, D-fructose, D-Xylose, Ac. D-Glu.
- الرابطة في السابونين بين السكر + الأغليكون = تكون إمّا إيترية أو أسترية.
- يُمكن للسلسلة السكرية أن تكون بطول (12 إلى 14)، خطيّة أو متفرّعة ramifiée.
- يتكوّن غالباً من سلسلة سكرية واحدة Monodesmoside: يتم برابطة إيترية مع الـ OH لكربون الموضع C3.

- أو من سلسلتين Bidesmosides: الارتباط بأسترة الـ COOH لكربون الموضع C28 (محمولة على الـ C17): السابونينات ثلاثية التربين، مثل السارساباريلوزيد sarsaparilloside.

✓ **الإختلافات:**

- تُعدّ الاختلافات البنيوية بين سابونين وآخر محدودة.
- بحسب البدائل substituants: لاكتون، أوكسيد الإيتيلين Oxirane، الـ OH، OR، COOH، والغليكوزيدات (O- غليكوزيدات في C3: monodesmosides) + أسترات في C28: bidesmosides)
- يُمكن أسترة الكحولات الموجودة في السكريات بواسطة الأحماض قصيرة السلسلة (تيغلات، أنجيلات) أو قرفات.
- تحمل النواة سداسية الحلقات عدّة ذرات C غير متناظرة، ويختلف من بنية لأخرى فقط الـ C بالموضع C25.
- تختلف في عدد ومواقع الروابط المضاعفة، وعدد وجوهر الأوكسجين.
- يوجد منها نوعين: معتدلة، وحمضية (لوجود الكربوكسيل إمّا بالجزء اللاسكري أو السكري).
- يُعدّ الـ OH- لكربون الموضع C3 ثابت، لكن قد يوجد الـ OH- على ذرات كربون أخرى.
- تمتلك السابونينات تنوع هيكلي كبير ← وبالتالي في صفاتها البيولوجية، يعود لتعدد بنية الجزء السكري والتنوع البنيوي الهائل للأغليكون.

3. خصائص السابونوزيدات:

A. الفيزياكيميائية:

- الغليكوزيدات: غير متبلور عمليا، قابل للذوبان بالماء الساخن، والكحول المخفف، وبالمحاليل الكحولية - المائية hydro-alcooliques، غير قابل للذوبان في المذيبات العضوية غير القطبية.
- السابوجينين: على العكس غير قابل للذوبان بالماء، بينما ينحل في المذيبات العضوية غير القطبية.

B. الاستخلاص Extraction والتنقية purification:

- بواسطة محاليل كحولية – مائية، (بعد التخفيف المحتمل)، التركيز Concentration: ... الميل إلى الرغوة!،
- تبدأ تنقية السابونين بشكل طبيعي بالحصول على خليط سابونين خام، يجب تكييف كل بروتوكول لاستخلاص سابونين وفقًا للنبات المراد دراسته وتكوينه من السابونين (ستيروئيدي أو ثلاثي التربين).
- يصعب فصل خليط السابونين إلى مكونات مختلفة، فيتطلب تطبيق مشترك لعدة تقنيات كروماتوغرافية: TLC، HPTLC، RLCC، ...، الـ HPLC أصبحت أقوى تقنية وأكثرها استخدامًا.

C. الكشف والمعايرة:

a. المؤشرات أو القرائن indices:

- مؤشر انحلال الدم hémolytique: هو درجة التخفيف من عقار مغلي (سابونيني) والذي، في ظروف معينة، يُسبّب انحلال الدم الكامل بتدمير كريات الدم الحمراء.
- مؤشر الرغوة Indice de mousse: هو درجة التخفيف من الغلي المائي décocté aqueux للعقار، والذي لا

يزال يُعطي، في ظروف معينة، رغوة ثابتة: تبلغ 1 سم، بعد مدة نهائية 15 دقيقة.

- اختبار السابونينات: يُنقع (3غ مسحوق النبات + 50 مل مذيب: 1= ايتر بتروول، 2= كلوروفورم، 3= ماء مقطّر، 4= إيتانول)، تُغطّى الألنماير الأربعة لمدّة ساعتين، ثمّ تُرشّح:
  - يُحضّر 4 أنابيب اختبار ويُوضع فيها 5 مل من كل مستخلص (1= ايتر البترول، 2= كلوروفورم، 3= ماء مقطر، 4= إيتانول) تُرجّ جيداً، عند تشكل رغوة ثابتة نضيف لها 5 إلى 6 قطرات من الزيت.
  - إذا تشكّل **مستحلب**: يدلّ على تواجد السابونينات، ← تشكّل محلول **رغوي فقط** في الماء المقطر.

b. التفاعلات الملّونة Réactions colorées: هذه تفاعلات غير محددة مثالها:

- **تفاعل ليبرمان Libermann:** بوجود بلاماء حمض الخل Ac2O + حمض الكبريت H2SO4، يُعطي= ← :
  - مع جينين سابونين ثلاثي التربين: ← لون ورديrose إلى أحمر إرجواني pourpre .
  - مع جينين سابونين ستيروئيدي: ← لون أزرق bleu – أخضر vert .
- **تفاعل الفانيلين vanilline أو ألدهيد اليانسون aldéhyde anisique:** في وسط حامض قوي (حمض الكبريت) ← ناتج ملون بشدّة (تفاعل الألدهيد مع الجينين).
- **تفاعل كار وبريس Carr et Price:** مع ثلاثي كلوريد الأنتيمون trichlorure d'antimoine (SbCl3) في وسط بلا ماء حمض الخل: ← لون أزرق أو وردي.

c. طرق الكروماتوغرافيا:

- **الطبقة الرقيقة TLC (CCM):** تُستخدم للمراقبة الروتينية للنباتات ذات السابونوزيدات، بوجود شواهد والكشف بواسطة التفاعلات الملوّنة، إذ يُمكن الحصول على أول إشارة لوجود السابونين في المستخلصات النباتية و/ أو أجزاء السابونين الخام بواسطة رش الكواشف (المذكورة أعلاه أو التالية) على لوحة الـ TLC التي تُعطي =:
  - مع ألدهيد اليانسون aldéhyde anisique + سابونين نوع ستيروئيدي ← بقعًا صفراء.
  - مع كاشف كوماروفسكي réactif de Komarowski :
    - + سابونين من النوع الستيروئيدي ← بقعاً خضراء.
    - + سابونين من نوع التربين الثلاثي ← تظهر بقعاً أرجوانية.
- **المعايرة dosage:** المؤشرات: معايرة غير محدّدة، + الوزنية Gravimétrique: بواسطة ترسيب السابوجينينات بعد التحلل المائي ووزن البقايا، + اللونية Colorimétrique والقياس الطيفي spectrophotométrique، كروماتوغرافيا: السائلة ذات الأداء العالي HPLC.

4. التأثير والاستعمال الدوائي:

- عمل **مهيج** Action irritante على الخلايا الذي **يُعبّر** عنه على **مستوى**: نسيج الرئة الأسفنجي بواسطة قوة طاردة للبلغم، خلايا الكلى بتأثير مدر للبول، الخلايا الحمراء بفعل انحلالي.
- السميّة على الحيوانات ذات الدم البارد، لكنّها ضعيفة على ذوات الدم الحار.
- خصائص فيتامين vitaminique Pp (حامي وريدي وشعري).

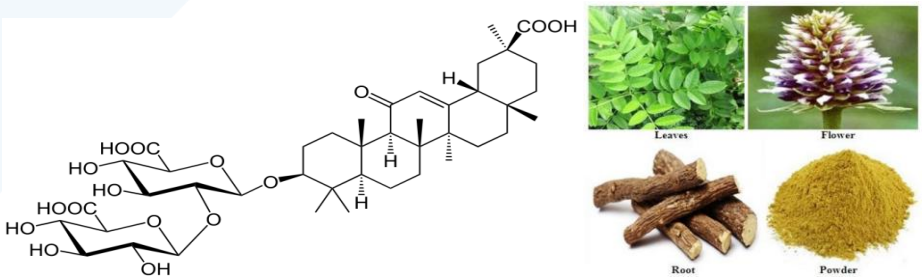
- خصائص أخرى: مضادة للبكتريات، للفيروسات، للفطريات، للطفيليات، ومضادة للالتهابات، مضادة للوذمات anti-œdémateuses (يعود إلى عدة آليات كتثبيط تدهور الكورتيكوستيروئيدات والتدخل في عملية الإستقلاب لوسطاء الالتهاب// عرق السوس، كستناء الهند)، وخصائص التحلية édulcorantes (عرق السوس).
- تُستخدم النباتات ذات السابونوزيدات كـ: مضادة للالتهابات، مقشعة (المستدرّة polygala)، مدرة للبول (saponaire و sarsaparilla)، مضادة للتشنج (عرق السوس، لبلاب).
- تُستخدم بالصناعة، السابونوزيدات والعقاقير السابونينية بالعديد من الاستعمالات:
  - كمواد أولية للإصطناع النصفي لمشتقات ستيروئيدية (مانعات حمل، مضادات إلتهاب، أندروجينات، بروجيسترونات، إيستروجينات)، فكانت السابوجينينات أول الجزيئات التي استثمرت لتصنيع هرمونات ستيروئيدية، مثل:
    - الديوسجينين diosgénine (مصدره الأساسي: مستخلص درنات ديوسكوريا *Dioscoria spp.* مختلفة، + مصدر محتمل (كامن): الفولية Fabaceae// خاصّةً ثمار الحلبة *Trigonella fonume groecum*).
    - الهيكوجينين hécogénine (مصدره الأساسي: مستخلص أوراق أنواع الباهرة (السيزال) *agave spp.*.
    - كعوامل رغوة واستحلاب: مثل خشب باناما *panama*، سابونية *saponaire*، جصية *gypsophiles*.
- هامّه صناعياً كمواد أولية للتصنيع النصفي لأدوية ستيروئيدية، ولخصائصها الدوائية: تُستخدم في المستحضرات الصيدلانية التجميلية: منظفات ومستحلبات، مثل السابوناريا *Saponaria officinalis* الغنية بالسابونين.

5. أمثلة العقاقير الحاوية على السابونوزيدات:

A. أمثلة العقاقير الحاوية على السابونوزيدات ثلاثية التربين خماسية الحلقات:

1) عرق السوس *Glycyrrhiza* spp.// فصيلة القطانية (الفولية Fabaceae):

- ✓ **الجزء المستعمل:** الأنواع الدستورية (الأوروبي): *G. glabra, G. inflata, G. uralenis*// الجذور والسوق المنطمرة
- ✓ **المكونات الفعّالة:** الغليسيريزين Glycyrrhizine (بالتحلل المائي يُعطي ← 2Glu + ac. glycyrrhétique ®) (énoxolone)، + فلافونوئيدات (صفراء)، + إيزوفلافونوئيدات (خواص أيستروجينية)، + ستيرولات (بيتا-سيتوستيرول + ستيغماستيرول)،
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مضادة للقرحة المعدية، العطش والربو.



غليسيريزين Glycyrrhizin (or glycyrrhizic acid or glycyrrhizinic acid)

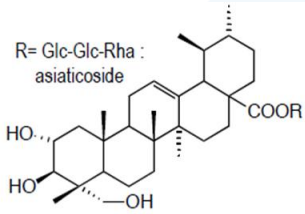
2) كستناء الهند *Aesculus hippocastanum* // فصيلة الكستنائية Hippocastanaceae:

- ✓ **الجزء المستعمل:** البذور.
- ✓ **المكونات الفعّالة:** سابونينات متعددة بشكل رئيسي: تُدعى Aescine = مزيج للعديد من الغليكوزيدات و/ أو استرات جزيئتي أغليكون من نمط ثلاثي تربين هما: Proto-aescigenine + و Baringtogenol،
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** خواصه مضادة للالتهاب والوذمات

3) سرّة الأرض *Centella asiatica* // الفصيلة المظلية (الخيمية) Apiaceae أو Ombelliferae:

- ✓ **الجزء المستعمل:** كامل النبات.
- ✓ **المكونات الفعّالة:** سابونينات أهمّها: آسياتيكوزيد Asiaticoside (جزء سكري=R= Glc-Glc-Rha).
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** يزيد من تغذية النسيج الضام Conjonctif + معالجة الأوردة Phlébologie + معالجة الأمراض الجلدية (حروق + جروح).

Centella asiatica



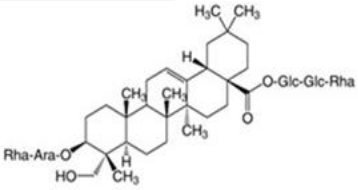
4) مستدرة فرجينيا *Polygala senesga* // فصيلة المستدرة Polygalaceae :

- ✓ **الجزء المستعمل:** الجذر ملتوي ومخروطي، رائحة تشبه لحد ما خضرة الشتاء وطعم لاذع للغاية، يوجد نوعين من أشكال الجذر: لنباتات شمالية تنمو في كندا ونحو مينيسوتا جذورها أكبر وأعرض، بنية داكنة وأحيانًا أرجوانية باتجاه الأعلى، ولنباتات جنوبية بجنوب شرق الولايات المتحدة جذورها أصغر بنية صفراء.
- ✓ **المكونات الفعّالة:** سابونينات غليكوزيدية: السينيجينات Senegines II, III (الأغليكون = بريزينجينين Presenegenine)، + حمض البوليغالي ac. polygalique، أحماض فينولية، مشتقات السوربيتول، ستيرولات.
- ✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

خواصه مقشّعة، مضاد للسعال، والإلتهاب وخاصّةً للشعب الهوائية، ومدر للبول. يُضاف إلى أدوية السعال والشاي وأقراص الاستحلاب والغرغرة، لاتزال تُستخدم شعبياً مستحضرات من الجذر لعلاج التشنجات والجروح النازفة، والخناق ونزلات البرد، تأتي الخاصية المقشّعة من تهيج الأغشية المخاطية بواسطة السابونين senegine، مما يؤدي لزيادة إفرازات الجهاز التنفسي وتقليل لزوجتها، وإزالة البلغم.

5) اللبلاب المتسلق *Hedera helix* // الفصيلة الآرالية Araliaceae:

- ✓ **المكونات الفعّالة:** يحتوي **الخشب** + **أوراق** مقطوفة بالربيع على سابونينات: هيديراسابونينات أهمّها = هيديراكوزيد (اغليكون = Hédéragénine مشتق من حمض الاوليانوليك ac. oléanolique يرتبط بسلسلتين سكريتين)، + ستيرولات، استرات لحموض عضوية، وفلافونوئيدات (Rutoside.

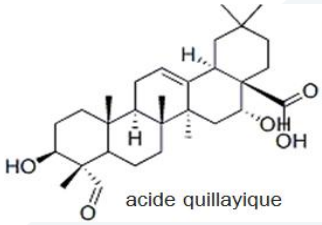


✓ **التأثير والإستعمال الدوائي: خلاصة الخشب** (Hédéragénine): مقشع، مضاد للتشنج وللسعال، وعلاج الانتانات القصبية الحادة الحميدة، + **الأوراق**: خارجياً مرافق للأنظمة المنحّفة وعلاج الإصابات الجلدية، يدخل بتركيب عدّة مستحضرات تجميلية: كريمات، غسولات، شامبو، كريمات للتنحيف، الثمار: هي سامّة جداً.

6) الصابونية الطبيّة (سابونارِيا) *Saponaria officinalis* // القرنفلية Caryophyllaceae:

✓ **الجزء المستعمل: الأجزاء الهوائية**، والجذور

✓ **المكونات الفعّالة:** عدّة **سابونينات** غليكوزيدية: ثنائية سلسلة سكرية لحمض الكيلاييك: (Saponariosides A,B)، أو لحمض غيبسوجين Acide Gypsogène: (Saponariosides C, D, I,..)



✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- استخدمت رغم قدرتها السامة، بالطهي كمستحلب بتحضير تجاري للطحينة، وبالتخمير لصنع البيرة مع رغوة جيدة، يُستخدم الجذر غالبًا بالشرق الأوسط، بصنع حلاوة الطحينية، والنبات لتثبيت زيوت الخليط وتلاحمه.
- يُمكن لجرعة زائدة أن تسبب غثيان، إسهال والقيء.
- خارجياً: يُستخدم كصابون لطيف جدًا، ينتج عن غلي الأوراق أو الجذور بالماء، سائل رغوي قادر على إذابة الدهون أو الشحوم (تُقطع الأوراق، تُغلى وتُصفى ويُستخدم السائل كصابون). موطنه بأوروبا وآسيا.

7) الأذريون الطبّي أو البكورية الطبية *Calendula officinalis L.* // النجميّة Asteraceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الأزهار (الحالة الجافة)

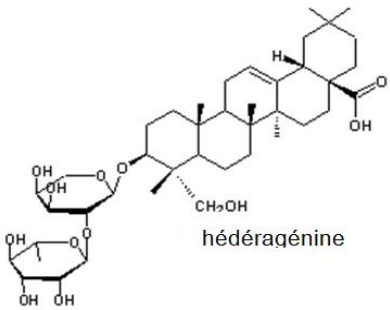
✓ **المكونات الفعّالة:** سابونوزيدات ثلاثية التربين (2-10% مشتق من حمض الأوليانوليك ac. oléanolique)، زيت عطري، كاروتينات، فلافونوئيدات، كومارينات..

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

يمتلك خواص مطهرة ومضادة للبكتيريا (خاصّةً للمكورات العنقودية، ناتجة عن التربين المؤكسج، حمض الأوليانوليك الفعال ضد العديد من السلالات البكتيرية)، مضادة للأورام والالتهابات، يُستعمل في علاج أعراض الالتهابات الجلدية الطفيفة (كحروق الشمس) والالتهابات الطفيفة في الفم والحلق.

8) الماميران الربيعي (حوذان زائف، عشب البواسير، بقلة الخطاطيف = *Ranunculus ficaria* *Ficaria verna = Ficaria ranunculoides* // الحوذانية Ranunculaceae:

✓ **الجزء المستعمل:** الجذور الدرنية اللحمية، والأوراق.



Ranunculus ficaria

✓ **المكونات الفعّالة:**

- سابونوزيدات ثلاثية التربين خماسية الحلقات لـ: حمض الأوليانوليك والهيدراجينين hédéragénine.
- + عفصيات، زيت عطري، أنيمونين، حمض الفيكاريك ficarique ومشتقاته، + سكريات: نشاء، بروتينات: إنزيمات، مواد معدنية: كالسيوم، كلور، حديد، مغنيسيوم، فوسفور، بوتاسيوم، سيليكون، صوديوم وكبريت، أحماض عضوية: حمض الاسكوربيك (V.C).

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

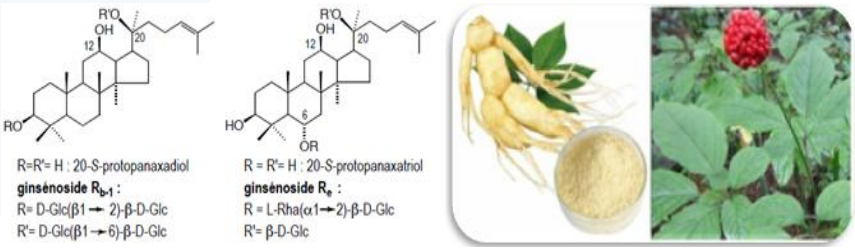
- يُستعمل طبيّاً (الجذور والأوراق) خواصها: مضادة للبواسير antihémorroïdaire (سابونيين: هيدراجينين)، قابضة، مدرة للبول، مضادة للالتهابات، مقوي ومطهّر للجسم.
- في الطهي: تحوي الشتلات الصغيرة نسبة عالية من V.C، يُمكن تناولها بالسلطات، تُصبح لاحقاً مريرة وسامة.
- يُفيد للعيون، تقول الأسطورة أن السنون يستخدم هذا النبات لتمكين أو لجعل الرؤية للكتاكيت العمياء بمجرد أن تمسح عيونها بعصيره، أو يُستعمل العشب لإزالة الثآليل.

B. أمثلة العقاقير ذات السابونوزيدات ثلاثية التربين رباعية الحلقات:

1) الجينسينغ الآسيوي: *Panax ginseng L.*// الفصيلة الآرالية Araliaceae:

✓ **صفات النبات:**

- عشبي معمّر صغير (30 - 50) سم، أوراقه مفصّصة كفية، أزهاره بيضاء، مجمّعة في نورة خيمية، ثماره حمراء صغيره، غير متمحور أو منتظمة، جذوره درنية، يزداد حجمها مع تقدم العمر.



- **العقار الأصلي وأنواع الجينسينغ:** هو النبات البري الكوري (Shanshen) وأصبح نادرا جدا واستبدل بالمزروع، لكنّه لم يعد يُستعمل بمفرده، إنّما أمكن **تمييز أنواع أخرى، مثل:**
  - **الجينسينغ خماسي الورقات** *P. Quinquefolius*: يُزرع في أمريكيا الشمالية
  - **أنواع الجينسينغ الياباني:** مثل *P. pseudoginseng*، تُعدّ المفضلة وعالية الثمن تلك العينات لجذور

الجينسينغ المشابهه للشكل البشري.

- **تاريخياً:**

- يأتي الاسم العام الـ Panax من كلمات يونانية Pan = تعني "كل شيء"، والـ Akos = تعني "الشفاء guérir "، + يأتي مصطلح الجينسينغ من كلمات صينية Gin = تعني "الرجل"، والـ Seng = تعني "الجوهر".
- تعود أول استخدامات الجينسنغ، كدواء طبيعي، إلى أكثر من 4000 عام قبل عصرنا، في الأصل في الصين وكوريا الشمالية، كان الجينسينغ الآسيوي جزءًا من دستور الأدوية الصينية التقليدية منذ 2000 عام على الأقل، تم إدخال أنواع أمريكا الشمالية بعد اكتشافها في مونتريال في كندا (*Panax quinquefolius*) إلى الصين حوالي عام 1718، واعتمدها المعشبون الصينيون بسرعة، مؤكدين على تشابهها الكبير مع الجينسينغ الآسيوي ومع الاعتراف بخصوصيتها.

✓ **الجزء المستعمل:** الجذر الجاف كامل أو مقطّع، يُدعى الجينسينغ الأبيض، يخضع لمعالجة بالبخار ثم التجفيف فيُدعى الجينسينغ الأحمر، تُستخدم في العلاج الجذور التي يزيد عمرها عن 5 سنوات.

✓ **المكونات الفعّالة:**

- سابونوزيدات = جينسينوزيدات ginsénosides (باناكسوزيدات panaxosides) 40%: غليكوزيدات ثلاثية التربين رباعية الحلقات، يكمن **الاختلاف** بينها بطبيعة السلسلتين السكريتين، يُمكن بحسب الأغليكون تمييز مجموعتين هي:
  - جينسينوزيد Ginsénoside Rb1 = أغليكون بروتوباناكساديول protopanaxadiol (يحتوي OH في C20, C3, C12) + جزيئتي سكر: غليكوز D-Glc في C3: R وفي C20: R'.
  - جينسينوزيد (أو Re) Ginsénoside Rg1: (= أغليكون بروتوباناكساتريول protopanaxatriol (C20, C12, C6, C3) + جزيئة سكر: رامنوز L-Rha في C6: R، وغليكوز D-Glc في C20: R').
- + مركبات أستيلينية مثل: بانكسيتريول Panaxytriol وباناكسينول Panaxynol، + زيت عطري ذات أحاديات التربين monoterpenes، + ستيرولات، أحماض دسمة، عديدات سكريد، عدّة معادن وأحماض أمينية، + فيتامينات V.B, V.C, V.E، إضافة للعديد من عناصر الندرة (زنك، ألمنيوم، زرنيخ، حديد، مغنيزيوم، نحاس، بوتاسيوم، فوسفور، كالسيوم، سيليكا، منغنيز، كوبالت) ..... كل هذا يُبيّن خصائصه العلاجية المتعددة.

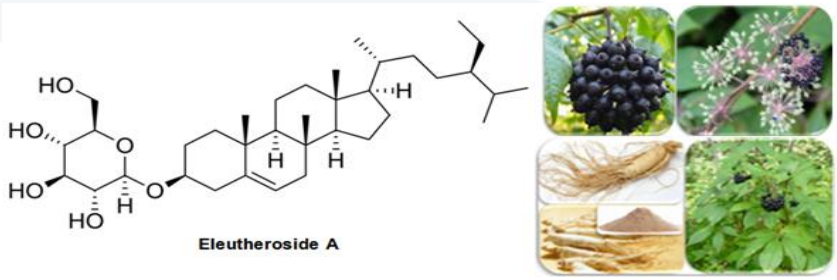
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- يُستعمل تقليدياً بالوهن الوظيفي، منشّط بامتياز، يُحسن القدرات البدنية والعقلية، لضعف الرغبة أو العجز الجنسي، لعلاج السكري، الأنفلونزا ونزلات البرد، للمشاكل القلبية الوعائية، مضاد للأكسدة، للالتهابات، منبه لوظائف الدماغ ومنبه ومقوي مناعي. خارجياً: بتدليك وتقوية العضلات (الزيت الناتج عن تنقيع الجذور).

2) الجينسينغ اللاسع (السيبيري): *Eleutherococcus senticosus L.*// الآرالية Araliaceae:

✓ **صفات النبات:** شجيرة شائكة، ارتفاع (2-3)م، مقاومة للبرد السيبيري، أوراق: متساقطة ومسننة،3-5 وريقات، أزهار: بيضاء، ثمار: كروية سوداء، موطنه: شمال شرق آسيا (الصين، كوريا، اليابان وروسيا).

✓ **الجزء المستعمل:** الجذمور، أسطواني (0.5سم)، مستقيم أو متفرع، بني داكن، سطحه أملس مع لحاء مثبت بإحكام على نسيج الخشب، + الأوراق والثمار.



الجينسينغ اللاسع (السيبيري) ومكونه الفعّال.

✓ **المكونات الفعّالة:**

- **الجذمور**: غليكوزيدات سابونونية ثلاثية التربين رباعية الحلقات = إيلوتيروزيدات éleuthérosides -(0.6% إلوتيروزيد éleuthéroside A & B :0.9%) (= سيرينجين syringine) و éleuthéroside E.
- يتضمّن مستخلص الجذور: سيزامين (إلوتيروزيد éleuthéroside B4) sésamine، سيرينغاريزينول syringaresinol، فينيلبروبانات phenylpropanes، كومارينات، ليغنان، بيتا سيتوستيرول bêta-sitostérol، وداوكستيرول daucostérol.
- **الأوراق**: زيت عطري، تشمل مكوناته الرئيسية ألفا-بيسابولول (26) α-bisabolol٪ ، بيتا- كاريوفيللين β- caryophyllène (7%)، جيرماغرين germacrène D (7%)، بيتا– بيسبالوين (5%) β-bisabolène، ألفا- هومولين (4%) α-humulène.
- **الثمار**: تحتوي على بوليفينولات مختلفة، بما في ذلك حمض الكافئين، الفانيليك، الفيروليك Ac. férulique والكوماريك Ac. p-coumarique وحمض البنزويك، مع محتوى كبير من الكالسيوم والمغنيسيوم والبوتاسيوم.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

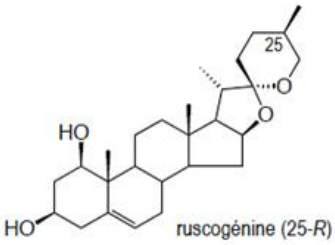
- **يُستعمل** في: زيادة قدرة الاسترداد، يُقوّي جهاز المناعة، يُقلّل التوتر العصبي، يُقوّي الذاكرة والتركيز، تحسين مقاومة المجهود البدني والأداء الرياضي (لهذا في الخمسينات، استهلكها رواد الفضاء الروس بمحطة مير، لتحسين قدراتهم الجسدية والفكرية لمقاومة أذى انعدام الوزن)، يُنظّم: ضغط الدم (مرتفع جدًا أو منخفض جدًا) وحرارة الجسم حسب درجة الحرارة الخارجية، يُحفّز الشهيّة، يعمل بشكل فعال ضد أعراض الاكتئاب.
- استُخدم لعلاج الإصابة بنزلات البرد والإنفلونزا، وعدوى فيروس الهربس البسيط herpès simplex نوع 2.
- في الطب التقليدي: لمحاربة الإجهاد والإرهاق والتعب الجسدي والفكري بشكل طبيعي.
- يتم تقديمها تجارياً غالباً كمستخلصات، فينيل بروبانوئيدات phénylpropanoïdes، ليغنانات، كومارينات، تُباع مستخلصات الجذر باسم الجينسنغ السيبيري كمكمل غذائي أو مستحضرات تجميل.
- يجب الحذر: بعدم استخدامه عند الحمل والرضاعة، للأطفال دون 12 سنة، بنفس الوقت علاج مضاد للتخثر أو لمرض السكري (نقص سكر بالدم)، تجنب الجمع بين المكورات éleuthérocoque بآن واحد مع: القهوة، شاي، غارنا، .. أو مواد مثيرة، يُمكن أن تُسبّب تهيج، وخفقان للقلب والأرق، لا تُستخدم أكثر من 3 أشهر.

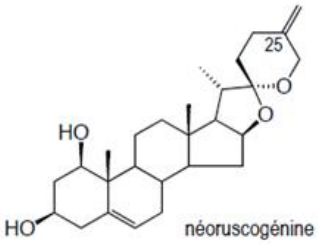
C. أمثلة العقاقير الحاوية على السابونوزيدات الستيروئيدية:

1) السفندر (الصفندر) المدبب أو الآس البري الشائك: *Ruscus aculeatus L.* // الزنبقية Liliaceae (أو الآرالية Araliaceae أو الهليونية Asparagaceae):

✓ **الجزء المستعمل:** جذمور وجذور متشعبة (لتطوير مراهم وكبسولات gélules).

تُلقّب بمكنسة الجزّار لاستخدام الأغصان بتنظيف وتطهير أجزاء اللحم وتطهيره (يعود لصلابة المكنسة الشائكة، وأيضاً لوجود الزيت العطري المضاد للجراثيم والفطور).





✓ **المكونات الفعّالة:**

- سابونيوزيدات ستيروئيدية: روسكوجينين (25-R) ruscogénine، ونيوروسكوجينين néoruscogénine، + فلافونوئيدات (روتوزيد rutoside)، + حمض غليكوليك ac. glycolique، وحمض غليسيريك ac. Glycérique، + ملح نترات البوتاسيوم.

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- استخدم السفندر شعبياً منذ آلاف السنين، وحالياً في المجال الطبي الإستعمالات والجرعات هي:
  - داخلياً) تأثيرات مضيقة للأوعية:
    - تُستعمل السابونوزيدات (الروسكوجينينات) بحالة القصور الوريدي (تحسين تدفق الدم، مضيّقة للأوعية) والبواسير، كعوامل مضادة للالتهابات والوذمات، للتشنجات والساقين المؤلمة، إذ تعمل على تقوية ألياف العضلات المبطنة لجدار الأوعية الدموية، وبالتالي تعزيز تقلصها.
    - أو أكياس تحت العينين لإزالة الهالات السوداء (روسكوجينين بالاشتراك مع كيرسيتين).
    - يُؤخذ للقصور الوريدي أو آلام البواسير، كبسولة واحدة صباحاً ومساءً لأربعة أسابيع.
    - يُستهلك لتخفيف الاضطرابات الوريدية: (50 – 150) قطرة باليوم من صبغة الأم، لثلاثة أو أربعة أسابيع.
  - خارجياً) تطبيق موضعي ضد البواسير: بإستعماله بشكل مراهم أو تحاميل.
  - يتمّ التسويق كمراهم وكبسولات والصبغة الأم ومسحوق كامل.
  - تخفيف آلام الدورة الشهرية والبطن واضطرابات الجهاز البولي (مدر للبول) والإمساك (خصائص ملينة).
- احتياطات الاستعمال: لا يُوصى بإطالة المدة (أكثر من 4 أسابيع) ويظل خاص بالبالغين.
- تحذيرات الإستعمال: لا يُنصح به للنساء الحوامل والأشخاص الذين يتحسّسون لمكوناته.
- التفاعلات مع النباتات الطبية أو المكملات: يمكن دمجه مع الكرمة الحمراء والسرو لتحسين الآداء الوريدي.

D. أمثلة العقاقير الحاوية على مواد أولية للإصطناع النصفي للستيروئيدات:

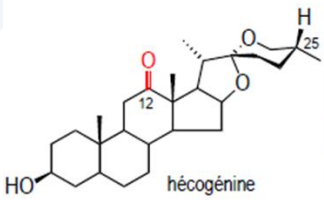
1) استخدام الديوسجينين كمواد أولية أو خام:

- يمكن تحويله إلى بريجينولون prégnénolone وبروجسترون progesterone.
- أهم مصادر الديوسجينين: الفصلية الديوسكورية Dioscoriaceae// الديوسكوريات Dioscoria spp.// أنواع مكسيكية: D. composite، D. mexicana + أنواع أمريكية D. spiculiflora, D. floribunda + هندية: *D.deltoidea* + أنواع صينية: D. zingiberensis // تحتوي الدرنات على غليكوزيد الـ Dioscine = diosgenine + 1X D-glucose + 2X rhamnose.

2) استخدام الهيكوجينين كمادة أولية:

- يمكن تحويله لهرمونات ستيروئيدية، استبدل بـ 11 (بسبب وجود كيتو - 12).
- أهم مصادر الهيكوجينين:

الفصيلة الأغافية Agavaceae// أوراق الأغاف (باهرة أو سيزال)// أنواع: أمريكية *Agave sisalana Perrine* أو *A. fourcroydes Lemaire* + ومكسيكية: *Agave rigida*.



الأغاف Agave sisalana Perrine وبنية مكونه الهيكوجينين.

3) استخدام سيتوستيرول + ستيغماستيرول كمواد أولية: 5،22-كوليستاديين cholestadiene.

في الفصيلة الفولية Fabaceae // بذور فول الصويا *Soja hispida*:

تحتوي على زيوت غير قابلة للتصبّن، إيستروجينات نباتية phytoestrogènes، خاصّةً جينيستين génistéine، دايزين daidzéine، والغليسيتين glycitéine، وهي جزيئات تُشبه هرمون الأستروجين الإنثوي، مضادة لسرطان الثدي (تُثبت الدراسات التي أجريت التأثير الوقائي لفول الصويا على سرطان الثدي)، + الصنوبرية Abitaceae (Pinaceae)// الصنوبر البحري *Pinus maritima*.

4) قلويدات ستيروئيدية كمواد أولية: سبيروسالانات spirosalanes (عدد 27C)، سولانيدانات solanidanes (إندوليديزيدين indolizidine)، مثل: سولانيدين solanidine، سولاسودين solasodine = ديوسجينين ازوتي diosgénine)، يتضمن هيكلهما رابطة مضاعفة بين C5 وC6، توجد بالفصيلة **الباذنجانية**// أوراق الباذنجان الأسترالي (تفاح الكنغر) *Solanum aviculare* + ثمار *Solan. laciniatum* + ثمار *Solan. khasianum*.

الفصل السابع

الغليلوزيدات السيانوجينية

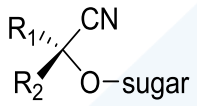
Glycosidescyanogéniques

السيانوجينات

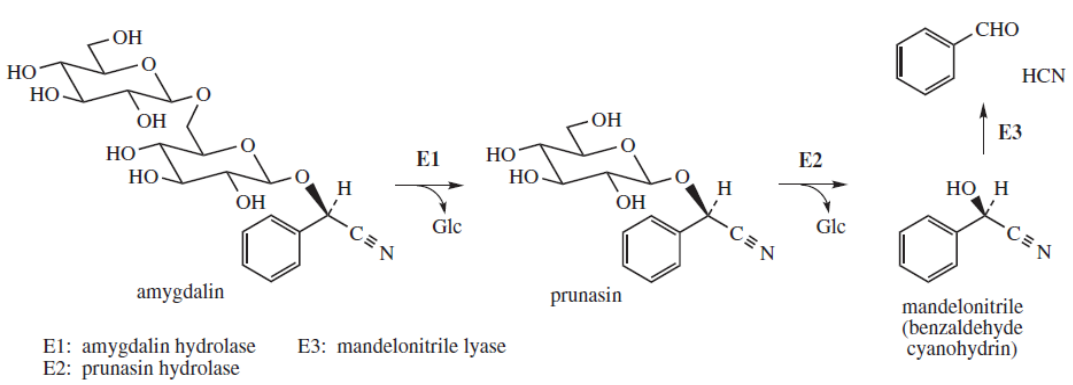
1. المقدّمة/ التعريف
2. التصنيع الحيوي
3. البنية والتصنيف
4. استخلاص، كشف، معايرة، سميّة
5. أمثلة نباتية

1. المقدّمة/ التعريف:

- **توليد** السيان: صفة تمتلكها بعض المتعضيات الحيّة (خاصّةً النباتات) تتمثّل بقدرتها ضمن شروط معينة على انتاج حمض سيانور الماء أو السيانهيدريك HCN



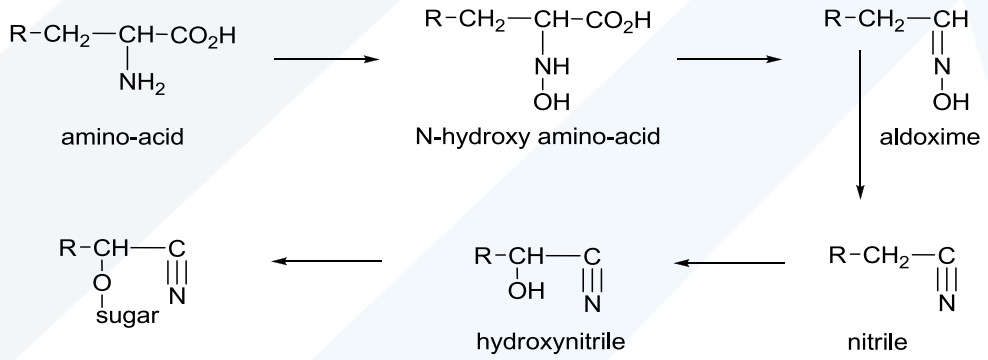
- المركبات **الكيميائية**: غليكوزيدات لـ 2 هيدروكسي نتريل (مولدة للسيان)
- المراحل: **حلمهة** بأنزيمات الغليكوزيداز الداخلية ← ثم حالات الهيدروكسي نيتريلاز



- **تحريض** العملية: تحطيم الخلايا لسبب فيزيائي ما (تقطيع، سحق، إصابة فطرية....) حيث توضع نتيجة لذلك الغليكوزيدات المولدة للسيان بتماس مع الانزيمات السيتوبلاسمية:
- **التواجد**: شائع عند عاريات البذور ومغلّفات البذور خاصّةً نباتات الفصائل: Leguminosaceae (Fabaceae)، Poaceae , Rosaceae
- تستطيع كل أعضاء النبات (تحديداً الفتية في طور النمو الفعال)، إنتاج هذه المركبات (يُحتمل أنّ دورها هو حماية النبات).

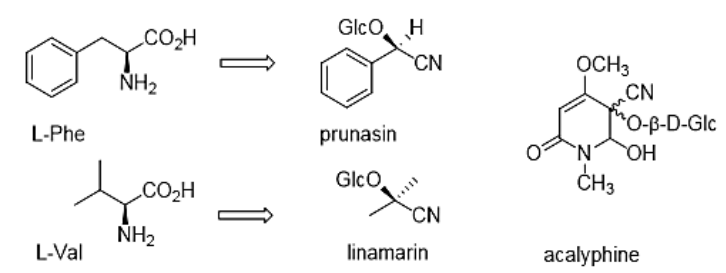
2. التصنيع الحيوي:

تنشأ هذه المركبات من الأحماض الأمينية، تستلزم تدخل معقدات أنزيمية لتضمن عدم تفكك المركبات المتشكلة في كل مرحلة.

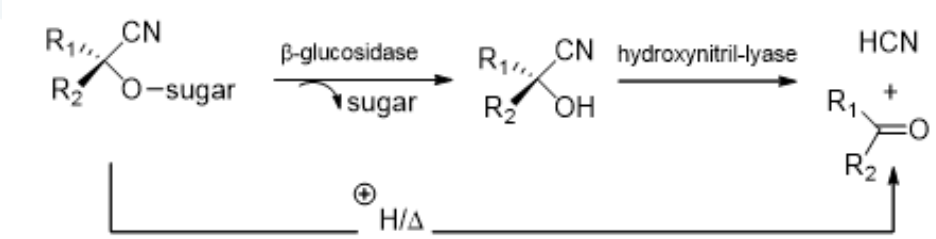


3. البنية والتصنيف:

تكون تبعا للحمض الأميني الذي تشتق منه إمّا: فينيل ألانين، تيروزين ← (R1 = نواة عطرية)، + أو لوسين، إيزولوسين، فالين ← (R1 أو/ و R2 أليفاتية)، + أو أحيانا تكون R1 و R2 عناصر ضمن حلقة، ويكون السكر المرتبط بالألفا هيدروكسي نتريل هو غالبا الـ D-Glucose



4. استخلاص، كشف، معايرة، سميّة:



- تُعدّ عملية الاستخلاص والتنقية، بسبب هشاشة وضعف هذا النمط من الغليكوزيدات، معقدة وحساسة وتستلزم تعطيل الأنزيمات.
- تُكشف بسهولة: باستعمال ورقة مبلّلة بالكاشف الذي يُعطي تفاعل لوني مع حمض سيانور الماء HCN المنطلق من المادة النباتية بعد طحنها.

✓ **المعايرة:**

- **بسيطة**، المبدأ: جرف ببخار الماء مطبق على النبات المغمور في محلول مائي حامضي ثم معايرة حمض الـ HCN في القطارة بواسطة نترات الفضة.
- **الكروماتوغرافيا الغازية**: تسمح بالكشف والمعايرة الدقيقة لهذه المركبات.

✓ **السمية:**

- يتميّز الـ HCN والنباتات المولدة للسيان بأنّه سم عنيف وقوي
- لكن لا يُحدث تناول النباتات المولدة للسيان بالضرورة تسمّم حاد
- لأن التركيز الخطر (0,5-3,5 ملغ/كغ)، لا يتم الوصول إليه إلا بعد تناول سريع ومهم لأجزاء النبات الغنية بالغليكوزيدات المولدة للسيان
- لا خطورة في حالة الفواكه، الأوراق الغنية بهذه المركبات غير جذابة للتناول
- يجب أن تخضع هذه المركبات للحلمهة بالأنبوب الهضمي حتى تصبح سامة بعد تناولها
- يمتلك الجسم البشري قدرة على إزالة سمية السيانور سريعاً بتحويلها لتيوسيانات تطرح عبر البول
- لعلاج التسمم: يجب التصرف بسرعة، غسيل المعدة، أكسجة، نتريل الأميل، تخليب شوارد السيانور بالهيدروكسوكوبالامين

5. أمثلة عن بعض النباتات المتضمنة على غليكوزيدات مولّدة للسيان:

1) الفصيلة الوردية Rosaceae // الغار الكرزي *Prunus lauro -cerasus*:

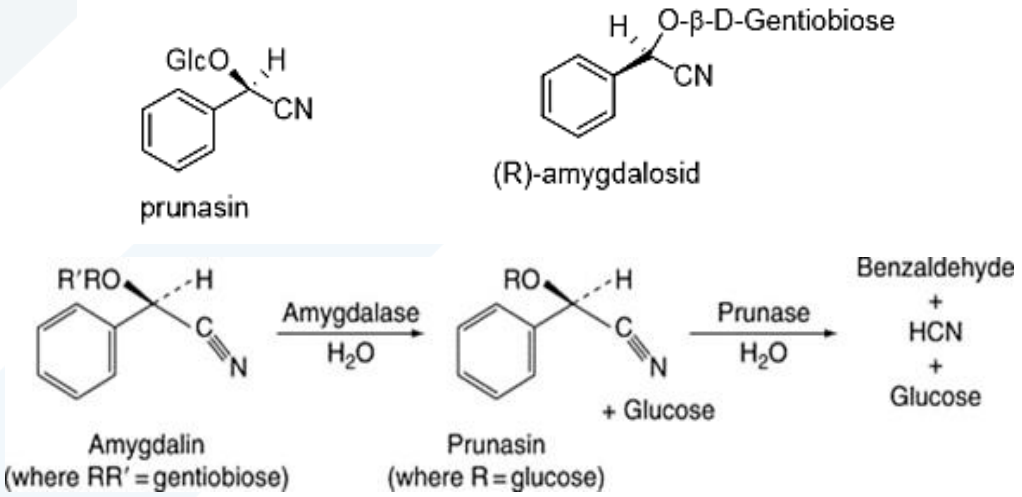
- **الجزء المستعمل**: الأوراق الطازجة
- **المكونات الفعّالة**:

مركب سيانوجيني: برونازوزيد = برونازين (الأنزيم المرافق)، (0,12 – 0,18 غ/100غ) أوراق طازجة

- **التأثير والإستعمال الدوائي:**
  - يدخل تقليديا الماء المقطر المحضّر من الأوراق الطازجة للغار الكرزي (المحتوي على 100 ملغ/100 غ من البرونازين)، في تركيب الشرابات المعدة لمعالجة الإصابات القصبية الرئوية
  - منكّه أو معطّر ومنشط للتنفس، حال للتشنج
  - يُعدّ من النباتات التي تشكل خطر للتسمم عند الإنسان أو الحيوان

2) المشمش المر *Prunus armeniaca*:

- **الجزء المستعمل:** الثمار، البذور
- **المكونات الفعّالة:** الأميغدالوزيد amygdaloside = V.17 (البذور)
- **التأثير والإستعمال الدوائي:**
  - مضاد للسرطان
  - قد تُسبّب بذور المشمش وثمار بعض نباتات الفصيلة الوردية (دراق، خوخ، لوز مر) حوادث تسمّم خطيرة تعود للأميغدالوزيد: خاصّةً عند الأطفال (خطير لحد الموت)



الفصل الثامن

الغليكوزينولات

Glucosinolates

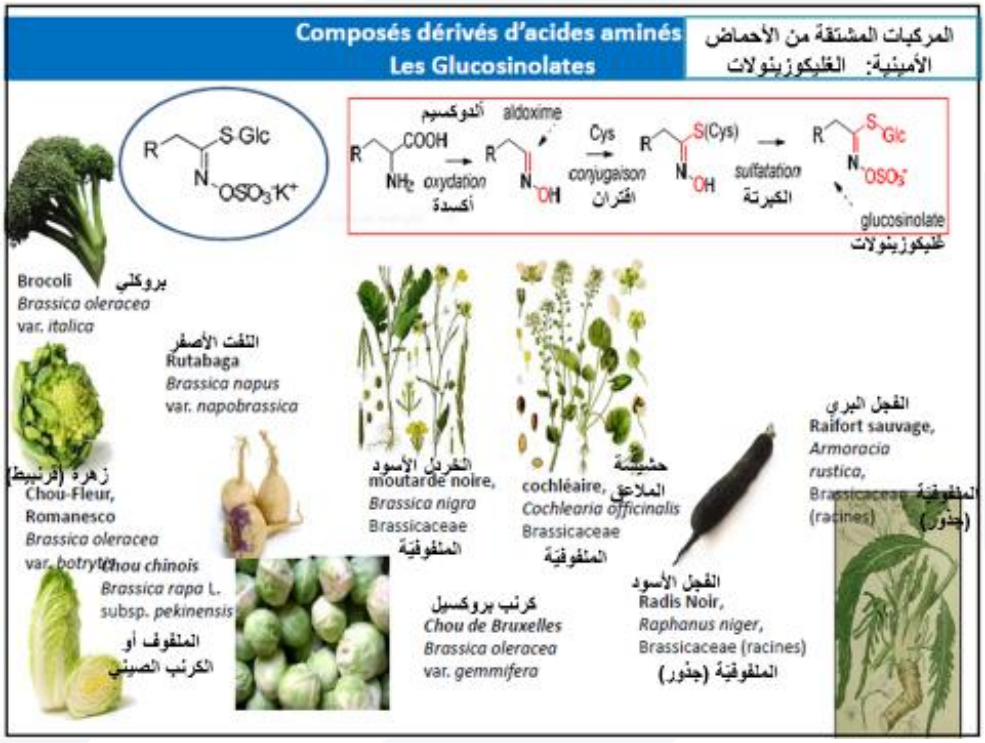
1. المقدّمة/ التعريف:

- تُعدّ مركبات مشتقة من الأحماض الأمينية.
- تُدعى بالغليكوزيدات الكبريتية: سالبة الشحنة، مسؤولة عن الرائحة القوية والمميزة لبعض نباتات:
  - الفصيلة الصليبية Cruciferae (حالياً الملفوفية أو الخردلية Brassicaceae)، مثل: الخردل، الفجل، الملفوف، الزهرة، البروكلي
  - الأنواع التابعة لفصائل قريبة مثل: الفصيلة البانية Moringaceae، البليحائية Resedaceae
- يتغير المحتوى تبعاً: للنوع النباتي، الجزء النباتي، الشروط الزراعية والمناخية، يتراوح قبل الطبخ بين (0,5 -1غ/كغ) وقد يصل حتى (3,9 غ/كغ) عند بعض الأنواع

2. البنية:

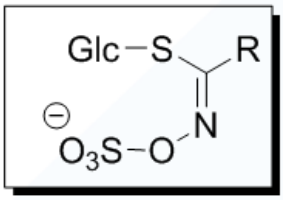
- يتم التصنيع الحيوي للغليكوزينولات glucosinolates في نباتات الفصيلة الصليبية Crucifèreae (حديثاً الملفوفية Brassicaceae) من **ثمانية** L-α أحماض آمينية L-α-aminoacides هي: ألانين Alanine، فالين Valine، لوسين Leucine، إيزولوسين Isoleucine، ميثيونين Méthionine، + فينيل ألانين

Phénylalanine، تيروزين Tyrosine + والتربتوفان Tryptophane، وكذلك بعض الشبيهات Homologuesذات سلسلة طويلة من الميثيونين والفينيل ألانين.

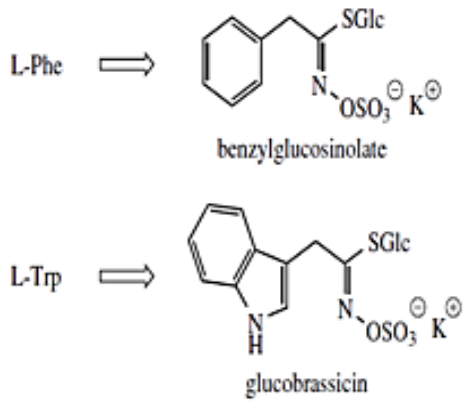


- جُمّعت الغليكوزينولات Glucosinolates في ثلاث فئات وفقا للأحماض الأمينية التي تمّ منها **تصنيعها الحيوي Bio-synthétisés:**
  - الغليكوزينولات الأليفاتية Aliphatiques (الأحماض الأمينية الأليفاتية الأكثر غالباً: L-ميثيونين)
  - الغليكوزينولات العطرية Aromatiques (تصنيعها من الفينيل ألانين أو التيروزين)
  - الغليكوزينولات الإندولية (تصنيعها من التربتوفان)

تتميّز بمعنى آخر بنية الغليكوزينولات بـ:



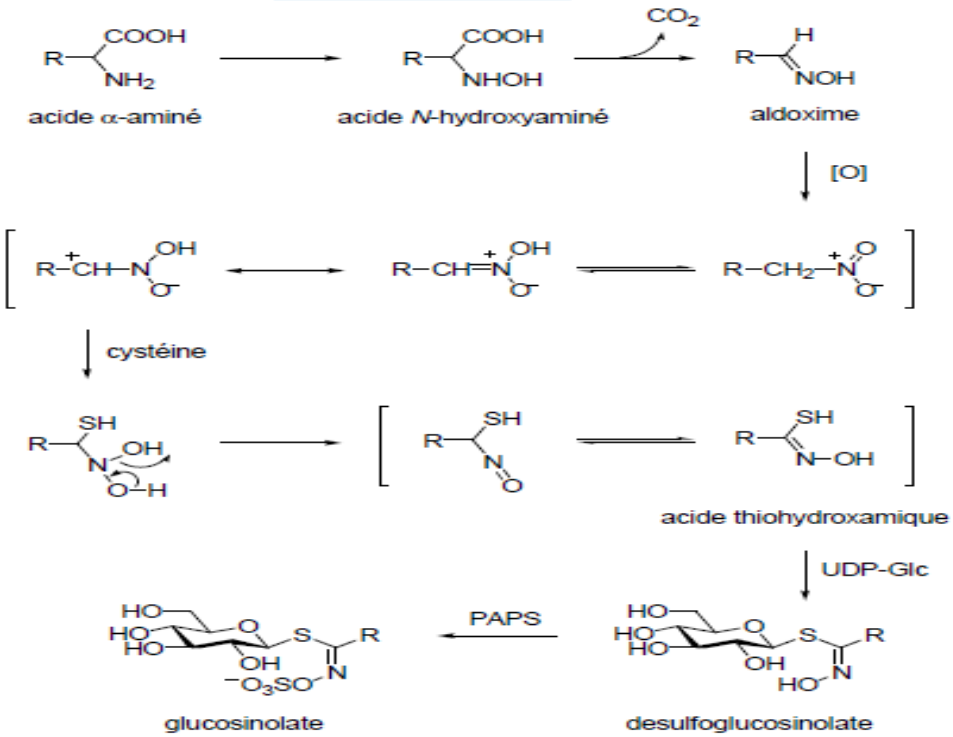
- غليكوز + مجموعة سلفات + سلسلة جانبية شديدة التنوع
- توجد على شكل ملح بوتاسي
- التنوع مرتبط بتنوع بنية الأحماض الأمينية المشتقة منها:
  - تيروزين ← 4-هيدروكسي بنزيل غليكوزينولات ← سينالبين (الخردل الأبيض)
  - تريبتوفان ← 3-أندولوميتيل غليكوزينولات ← غليكوبراسيسين Glucobrassicine (الملفوف)
  - فينيل ألانين ← بنزيل غلوكوزينولات ... الخ



3. التصنيع الحيوي:

- تمرّ عملية التصنيع الحيوي للغليكوزينات في أكثر من خطوة:
- **الخطوة الأولى:** تشكيل **الألدوكسيم** l'aldoxime:

- يتمّ بدءاً من هدركسلة الأحماض الأمينية ← N-هيدروكسيل ac. N-hydroxylation، ثمّ بعد نزع الكربوكسيل المؤكسد Décarboxylation oxydante ← الألدوكسيم ،
- تُشارك في ذلك **ثلاثة أنواع انزيمية:** إنزيم السيتوكروم P450 Cytochrome، + أحادي أوكسيجيناز معتمد على الفلافين Monooxygénase flavine-dépendante + والبيروكسيداز Peroxydase.



UDPG - uridine 5'-diphosphoglucose
PAPS - 3'-phosphonoadenozyno-5'-phosphonosulfate

- **الخطوة الثانية:** يتمّ إدخال ذرة الكبريت للبنية وذلك:
  - من خلال مشاركة السيستين، الذي يُشكّل حمض ثيوهيدروكساميك ac. Thiohydroxamique، الشاردة Anion لهذا الحمض هي ثيو-غليكوزيلاتي thio-glycosylé
  - وبواسطة أنزيم UDP-Glc- غليكوترانسفيراز UDP-Glucotransferase، يتمّ تحويله إلى ديسلفوغليكوزينولات Desulfoglucosinolate (= ثيوغليكوزيد Thioglucoside).
- **الخطوة الثالثة:** ادخال شاردة الكبريتات على الأوكسجين:
  - انطلاقاً من مجموعة ثيوهيدروكسيمات Thiohydroximate،
  - وذلك بتدخل أنزيم السلفوترانسفيراز Sulfotransferase، وأنزيم PAPS (3-فوسفونوأدينوزينو-5-فوسفونوسولفات 3'-Phosphonoadenozyno-5'-phosphonosulfate)

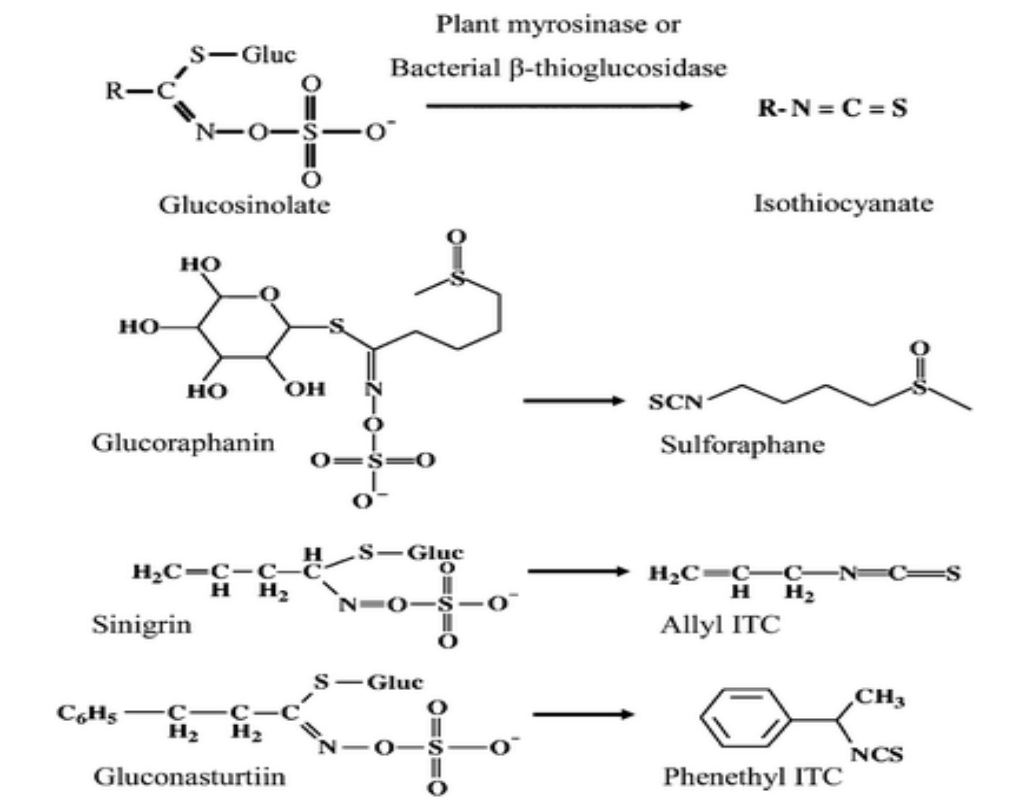
باختصار للخطوات:

يتم ذلك بإضافة جذر هيدروكسيل لذرة الآزوت، ثمّ نزع كاربوكسيل الحمض الاميني لتتحول إلى ألدوكسينات، يُضاف إليها: ذرة كبريت من السيستيئين، ثمّ غليكوز، وبالنهاية مجموعة سلفات (سالبة الشحنة).

4. الحلمهة:

- يؤدي تَعرّض الأنسجة النباتية لعملية فيزيائية، لحلمهة الغليكوزينولات بواسطة الأنزيم المميز لنباتات الفصيلة الصليبية (او الملفوفية) = الميروزيناز Myrosinase (أو بيتا- تيوغليكوزيداز β-thioglucosidase)، الموجودة دائما في النبات، يخضع عموماً الأغليكون المتحرر لعملية إعادة ترتيب بسبب عدم ثباته
- عندما يكون الوسط معتدل: يتشكل Isothiocyanate شديد الفعالية، متطاير ورائحته قويّة
- عندما يكون الوسط حمضي ضعيف أو بوجود شوارد الحديد: يتشكل نتريل ويتحرر الكبريت، كما أنه من الممكن أن تتشكل التيوسيانات

- **أمثلة عن الحلمهة لبعض مركبات الغليكوزينولات ونواتجها:**
  - غليكوزينولات ← إيزوتيوسيانات Isothiocyanate (ITC)
  - غليكورافانين ← سيلفورافان (الفجل)
  - سينغرين (أو السينيغروزيد) ← أليل إيزوتيوسيانات Allyl ITC (الملفوف)
  - غليكوتاستورتئين ← فينيتيل إيزوتيوسيانات phenethyl ITC (الجرجير)



5. الاستخلاص والمعايرة:

يجب تعطيل الأنزيمات (كحول + غليان)، بسبب وجود شحنة في بنيتها، يُمكن فصلها بالريزين مبادل للشوارد

- **المعايرة:** تُستخدم طرق عديدة منها:
  - معايرة السلفات أو الغليكوز بعد المعالجة بواسطة خميرة غليكوزيداز
  - طرق طيفية بعد التفاعل مع مركبات معينة لإعطاء معقدات ملونة
  - الكروماتوغرافيا السائلة، + التألق تحت أشعة X

6. السمية والخصائص:

✓ **السميّة:** تناول الحيوانات (خراف، أرانب) لنباتات الفصيلة الملفوفيّة (الملفوف) بكميات كبيرة جدا يُسبّب:صور درقي وضخامة درقية + إجهاضات وموت الأجنة

- السبب: يعود إلى قنص التيوسيانات لليود وتمنع تثبّته الدرقي من أجل تشكّل التيروكسين، لكن لا يُمكن إلغاء هذا التأثير المضاد للدرق جرّاء إعطاء اليود
- عند الإنسان: تزداد ضخامة الدرق عند الشعوب التي يكون:
  - نظامها الغذائي غني بالملفوفيات وفقير باليود

- استهلاكها أيضاً الحليب الآتي من الحيوانات التي تعتمد في التغذية على الملفوفيات

✓ **الخصائص:** تأثير واقي من السرطان، المعطيات:

1) دراسات عن تأثير نظام غذائي غني بالملفوفيات على حيوانات أُحدِث لديها سرطان، او دراسة تأثير الغليكوزينولات على أنواع من السرطانات المحدثة كيميائيا.

الآلية: تعمل الغليكوزينولات على تثبيط بعض المركبات المولدة للسرطان + زيادة أنزيمات استقلابية (طور ثاني) مثل: الكيتون ريدوكتاز NADPH المسؤولة عن إزالة سمية المستقلبات المحبة للإلكترونات التي تستطيع تغيير بنية الأحماض النووية.

2) المعطيات الوبائية في نهاية عام 1990: تُشير إلى علاقة **عكسية** بين الاستهلاك المهم والمنتظم من الملفوفيات وازدياد حالات سرطان المعدة، الكولون، المستقيم والرئة.

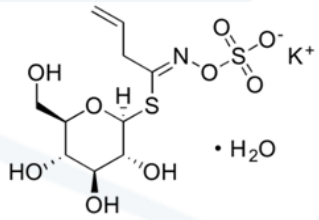
7. أمثلة عن بعض النباتات المحتوية على غليكوزينولات:

الفصيلة الصليبيّة Cruciferae (الملفوفيّة أو الخردليّة Brassicaceae) :

1) الخردل الأسود *Sinapis nigra = Brssica nigra* الخردل الهندي *B. juncea*

✓ **الجزء المستعمل:** البذور

✓ **المكونات الفعّالة:**



Sinigroside

- غنية باللعابيات 20 %، ليبيدات محتوية على حموض دسمة غير مشبعة
- السينيغروزيد: Sinigroside المركب الغليكوزينولي الرئيسي، 1-2 % (أليل غليكوزينولات) يُعطي بالحلمهة أو بتأثير أنزيم الميروزيناز ← إيزوتيوسيانات الأليل الطيار (عطر الخردل) + غليكوز + كبريتات البوتاسيوم الحامضيّة

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- لتحضير لصاقات طبية محمّرة للجلد ومنفطة في أمراض الرئية
- تأثير مقشع، وبجرعات كبيرة تأثير مقيء + ملين ومطري (مواد لعابيّة)

2) الفجل *Raphanus raphanistrum = Raphanus sativus* //

(Raphanus raphanistrum subsp. Sativus)

✓ **الجزء المستعمل:** الجذور

- **تمّ تدجينها في أوروبا بالعصور ما قبل الرومانية، خضروات جذور ها صالحة للأكل، يُزرع ويُستهلك بجميع أنحاء العالم، يوجد أصناف عديده، متفاوتة الحجم والنكهة واللون، منها:**

- الفجل الأسود *Raphanus sativus var niger*، الفجل الإسباني،

الفجل في فصل الشتاء، الفجل الباريسي، الفجل المزروع،

- هي نباتات عشبية، تُستخدم في تغذية الإنسان والطب العشبي

✓ **المكونات الفعّالة:**

- غليكوزينولات مختلف + الميروزيناز ← الإيزوتيوسيانات أهمّها: غليكوبراسيسين Glucobrassicine (تركيب الجذور غير معروف جيدا)

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:** مضاد لداء الحفر، مدر، مفرّغ للصفراء، في حالة الالتهابات القصبية الحادة.

3) الفجل البري أو فجل الخيل الريفي *Cochlearia armoracia (Armoracia rusticana):*

- **معمر**، ينمو حتى 1.5م، يُحتمل أن يكون منشأ النبات في جنوب شرق أوروبا وغرب آسيا

✓ **الجزء المستعمل:** الجذر الأبيض الكبير المستدق، بدون رائحة

✓ **المكونات الفعّالة:**

- غليكوزينولات: السينغرين Sinigrine (السينغروزيد) ← ايزوتيوسيانات الأليل isyliocyanate d'allyle

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- يهيج الأغشية المخاطية للجيوب الأنفية والعينين + مضاد لداء الحفر Antiscorbutique

4) كيس الراعي *Capsella bursa-pastoris:*

✓ **الجزء المستعمل:** الأجزاء الهوائية المزهرة

✓ **المكونات الفعّالة:**

- غليكوزينولات أهمّها السينغروزيد، مواد لعابية، أحماض فينولية، فلافونوئيدات (ديوسميتين ، لوتولين، كيرسيتين -7-روتينوزيد)، عفصيات، تربينوئيدات

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- للمظاهر المرتبطة بقصور وريدي محيطي، بحالات الرعاف، لعلاج النزيف الداخلي وخارجيا بحالات نزوف وجروح سطحية، معرق، مقوي للأوردة، ولآلام الطمث وتنظيم تدفقه، مضاد للامتصاص، قابض، مضاد للإسهال ومدر للبول، طارد للديدان،

- في الغذاء (يُمكن أن يؤكل النبات نيئًا)، تكون الأوراق أفضل عندما تجمع صغيرًا، يزرع كمحصول غذائي تجاري في آسيا .في الصين، يطحنه الأمريكيون الأصليون في وجبة طعام ويُصنعوا منه مشروباً.

5) الجرجير أو قرّة العين *Nasturtium Officinale*:

- نبات عشبي ينتشر في الجداول والانهار، يُستخدم في التغذية

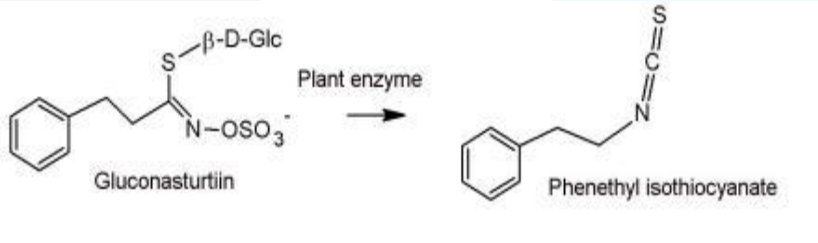
✓ **الجزء المستعمل:** الأجزاء الهوائيّة

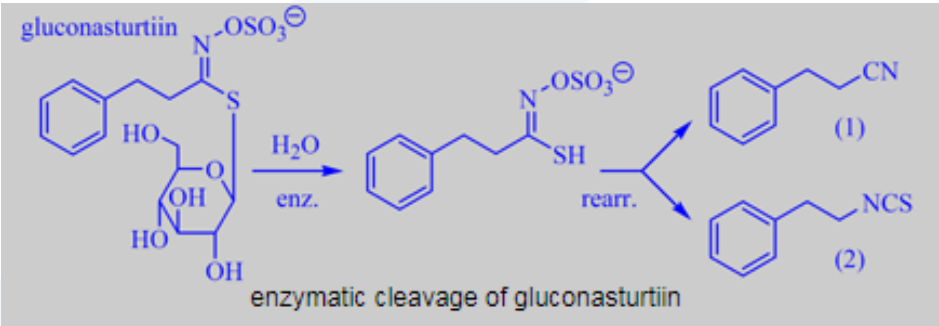
✓ **المكونات الفعّالة:**

- غليكوناستورين Gluconasturtiin: يتفكّك بتاثير انزيم الميروزيناز ← فينيل ايتيل إيزوتيوسيانات phenethyl isothiocynate

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- مضاد لداء الحفر أو الإسقربوط (التهاب اللثة) Antiscorbutique، لفقر الدم (حمض الفوليك= V.B9، و V.B2)، للضعف الجنسي خاصة عند الذكو، ..... ،+ يُستخدم في التغذية بشكل واسع.





الفصل الثامن

مضادات الأورام النباتية

Les anti-cancérigènes phytiques

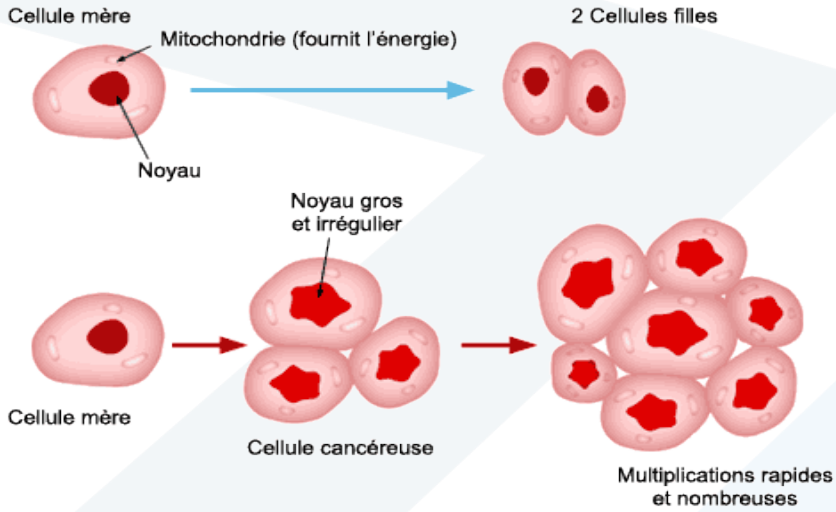
العقاقير المضادة للسرطان

1. مقدّمة/ التعريف
2. الأعراض
3. الأسباب
4. الأنواع
5. العلاج
6. الأنتشار / والوقاية
7. أمثلة نباتية

1. مقدّمة/ التعريف:

يُعدّ ورم Tumor، يحدث جرّاء خلل بالنظام المتكاملللانقسام الخلوي الطبيعي، يُوجد نوعين:

- ✓ الورم الحميد: يُغلّف بنسيج ليفي، غير قابل للانتشار، لا يعود غالباً للظهور بعد الإزالة بالجراحة
- ✓ الورم الخبيث: يصف هذا المصطلح:
  - الأمراض التي تتميّز بالنمو والانقسام بدون حدود لخلايا الجسم
  - قدرة هذه الخلايا على غزو الأنسجة الطبيعية المجاورةوتدميرها
  - انتقال للأنسجة البعيدة عن طريق الدم أو الجهاز الليمفاوي



2. الأعراض:

- ✓ أعراض عامة: فقدان الوزن، تعب وإرهاق عام، فقدان الشهية، التعرّق خاصّةً أثناء الليل
- ✓ أعراض موضعية: ظهور كتلة صلبة أو تغيرات في شكل سطح الجلد الخارجي
- ✓ أعراض تدل على الانتشار: حدوث تضخم بالغدد الليمفاوية المختلفة في الجسم أو الكبد أو ألم في العظام

3. الأسباب:

حدوث تغيرات في المورثات بسبب التعرض لبعض العوامل المسرطنة:

- ✓ حالات مرتبطة بحدوث طفرات مورثية مثل: متلازمة داون + سرطان الدم الحاد
- ✓ الإصابة بعدوى فيروسية أو بكتيرية ناتجة عن التهاب كبد وبائي B أو C
- ✓ وراثية أحياناً: وجود تاريخ عائلي مسبق بالإصابة
- ✓ التعرض المكثف للأشعة الضارة
- ✓ التدخين، والتلوث في البيئة المحيطة
- ✓ الاطعمة الفاسدة التي يدخل فيها هرمونات + تناول المشروبات الكحولية
- ✓ عوامل كيميائية مسرطنة: الإسبستوس مستخدم بالبناء وتسقيف
- ✓ المنازل والعوازل الداخلية والخارجية وأنابيب صرف المياه والأدخنة والتهوية

4. الأنواع:

- ✓ سرطانة الخلايا Carcinomas: من الجسم الورم المتطوّر من النسيج الظهاري Épithélium: سرطان الرئة، وسرطان الثدي، وسرطان الكولون

- ✓ Leucémies: ابيضاض الدم (سرطان عناصر مكوّنة للدم تنشأ بنقي العظام، غالباً تتراكم بمجرى الدم)
- ✓ Lymphomes: سرطانات الجهاز الليمفاوي، تنشأ في الغدد اللمفاوية وأنسجة الجهاز المناعي
- ✓ Sarcomes : ورم خبيث يتطور على حساب النسيج الضام Conjonctif أورام في العظام والغضاريف والدهون، والعضلات
- ✓ Adenomas:تنشأ في الغدة الدرقية، الغدة النخامية، الغدة الكظرية، والأنسجة الغدية الأخرى
- ✓ Melanoma : سرطان الجلد

5. العلاج:

جراحي،إشعاعي،مناعي،كيميائي،هرموني، جيني

6. الانتشار / والوقاية:

- ✓ **الانتشار:**
  - أكثر السرطانات شيوعاً: هي سرطان الثدي والبروستات
  - وأكثر السرطانات تسببا بالوفيات: هو سرطان الرئة
- ✓ **مضادات الأكسدة والوقاية:**
  - أهم المواد الصباغية وعديدات الفينول Polyphenles:
    - أحماض فينولية
    - Stilbènes (E-Stilbènes - Z-stilbène)
    - Flavonoïdes, Tannins, Anthocyanins
    - Cucurminoides
  - أنزيمات Enzymes، أملاح معدنية ...
  - فيتامينات Vitamines:

V.E + ,V.C + ,Cobalamine B12, Acide Folique B9 +, ß- Carotine (V.A)

7. الأمثلة النباتية المستخدمة في علاج السرطان:

I. لفصيلة الزركشية Berbéridaceae: جنس البودوفيل

1) البودوفيل *Podophyllum Peltatum*

✓ الجزء **المستعمل:**

- الجذمور (للحصول على الراتنج) يوجد بشكل قطع بنية محمرّة . هناك انتفاخات وندبات في الخارج
- لون المسحوق: أصفر مخضر يتحول لبني بالهواء.

✓ **المكون الفعّالة:** راتنج البودوفيللين: بودوفيللوتوكسين (مركب غير أزوتي)

✓ **فحص الذاتية:**

- قليل الإنحلال بالماء البارد وينحل بالماء المغلي.
- محلول البودوفيللين الغولي الأخضر + فوق كلور الحديد ← يُعطي لون أسود
- محلول البودوفيللين الغولي الأخضر + حمض الكبريت ← يُعطي لون أصفر
- محلول البودوفيللين الغولي الأخضر+ حمض الكبريت ← لون أحمر (وجود بودوفيل الهند)

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

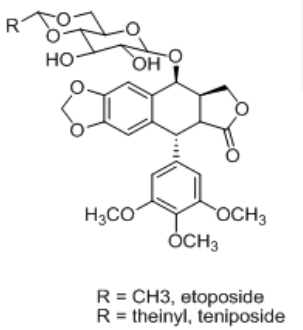
- ملين، مسهل، مفرّغ للصفراء
- معالجة الأورام الجلدية والأورام الحليمية
- مضاد للسرطان حيث يمنع حدوث الانقسام الخلوي

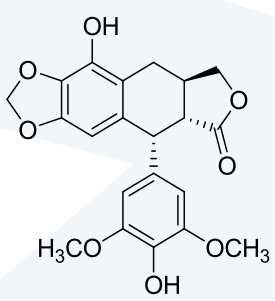
2) البودوفيل *Podophyllum hexandrum*

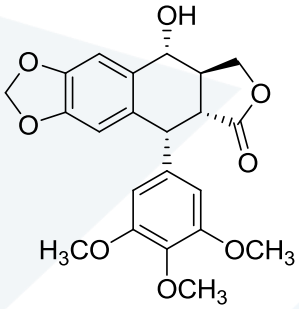
✓ **الجزء المستعمل:**الجذمور، **استعملت** قديما الراتنجات الموجودة فيه كملينات محرضة.

✓ **المكونات الفعّالة:**

- **يحتوي الجذمور على 3 -6 % من الريزينات resines تُدعى بالبودوفيللين Podophylline**
- **المكون** الأساسي لهذا الريزين:
  - ✧ البودوفيللوتوكسين (20 %) (مركبات من زمرة الأريل تتراهيدرونفتالين) ومشتقاته
  - ✧ والبيلتاتينات ألفا وبيتا، توجد في النبات بشكل غليكوزيدي أحيانا
- هي مركبات متماثرات الليغنان Lignan المشتق بدوره من الفينيل بروبان




α-peltatine


podophyllotoxine

✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- استعمل العقار لمدّة طويلة كملين ومفرغ للصفراء
- لم يعد الآن مستخدماً إلاّ لاستخلاص البودوفيللوتوكسين
- يحتوي نوع الـ podophyllum Peltatum كمية أكبر من البودوفيللوتوكسين
- يُستعمل البودوفيللوتوكسين في:
  - ✧ إزالة الثآليل التناسلية التي يسببها فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)
  - ✧ معالجة الثآليل الخارجية (سرطانات حميدة من منشأ فيروسي)
  - ✧ كانت سميته الشديدة سببا لتسممات خطيرة جدا، واستبدل الآن بمحلول كحولي 0,5 % من البودوفيللوتوكسين (3,5مل)
  - ✧ موضعياً: لعلاج البقع البيضاء قبل سرطانية على اللسان والفم.
  - ✧ علاج المليساء المُعدية في المنطقة التناسلية.
- الحصول على مشتقات **نصف مصنعة** مستعملة في قطاع المشافي تحت المراقبة الحذرة:
  - ✧ **الإيتوبوزيد etoposide:**

يُستعمل في العلاج الكيميائي لبعض أنواع السرطان: الخصية، المثانة، البروستات، الرئة، المعدة، الرحم، ساركوما كابوزي،اللوكيميا واللمفوما

  - ✧ **فوسفات الإيتوبوزيد:**

يُعدّ مشتق منحل بالماء (فوسفاتاز مصلية)، يستمر الآن البحث لإنتاج مشتقات معدّلة منه، خاصّةً المشتقات المحتوية مجموعة وظيفية في C-4 (أسترات، مشتقات أمينية ...) أو أمينوغليكوزيدات، الآن بعض هذه المواد في طور التجارب السريرية

✓ **التأثير الدوائي /وآليتة:**

البودوفيللوتوكسين والبيلتاتين:

- يقوم بتثبيط الأورام المحدثة عند حيوانات التجربة، يكون تأثيره في مستوى الميكروتوبول
- آلية التأثير للبودوفيللوتوكسين: يعمل على تثبيط الأورام بشكل يُشابه تأثير الكولشيسين، فيمنع تماثر التوبولين وبالتالي يوقف الانقسام الخلوي في بداية الطور الإستوائي Metaphase
- يُثبّط أيضاًمشتقه نصف الصنعي الإيتوبوزيد: أنزيم DNA topoisomerase-2 ويُسبّب فواصل مزدوجة مزدوجة في الـ DNA
- البودوفيللين: سام جدا عبر الفم أو موضعيا، يحدث اضطرابات هضمية، وعصبية قد تكون قاتلة

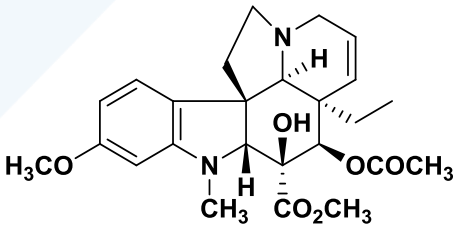
II. الفصيلة الدفلية Apocynaceae: الفنكا الورديّة Vinca rosea(سابقا Catharanthus roseus، الاسم الشائع: ونكة (الوردي أو الأبيض)، مدغشقر نكة

✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق (متقابلة، خضراء لامعة)،

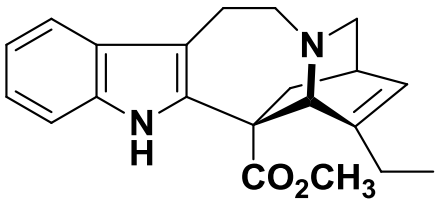
النبات سام بكامله، الأعراض غير محتملة بسبب الابتلاع، قد تشمل الحمى، الغثيان والقيء، تلف الأعصاب والصداع والهلوسة.

✓ **المكونات الفعّالة:**

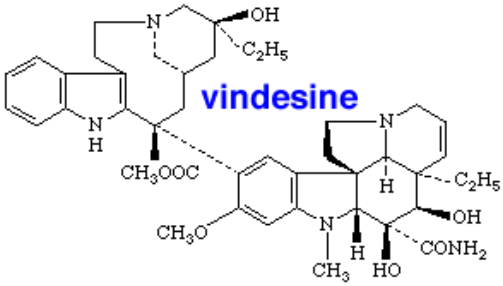
- تحتوي (0,2 – 1 %) قلويدات بشكل مزيج شديد التعقيد، تمّ تحديد بنية حوالي 100 مركب، جميعها إمّا: أندولية (CatharantineوAjmalicine)، أودي هيدروأندولية (Vindoline)، أهمّها:
- الفينكريستين Vincrestine، الفينبلاستين Vinblastine، الفينديسين Vindesine، الفيندولين Vindolin، الكاتارانتين Catharantine
- تتكوّن هذه الجزيئات ذات **الفعالية المهمّة** من: تكاثف جزيئة أندولية + جزيئة دي هيدروأندولية ← القلويدات ثنائية الأندول، أهمها:
  - الفنكريستين vincristine 0,0003 %، 3 غ/طن من النبات الجاف
  - الفنبلاستين vinblastine: كمية أكثر بقليل 0,0005 %
- تتكوّن هاتين الجزيئتين من تكاثف: جزيئة فندولين vindoline + جزيئة velbonamin (أندولية)

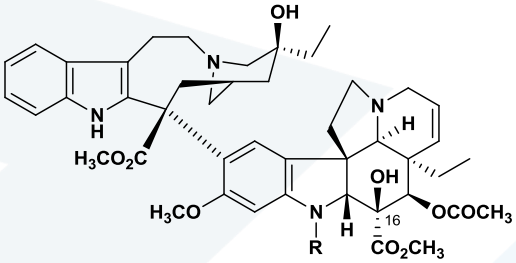


vindolin



catharantine



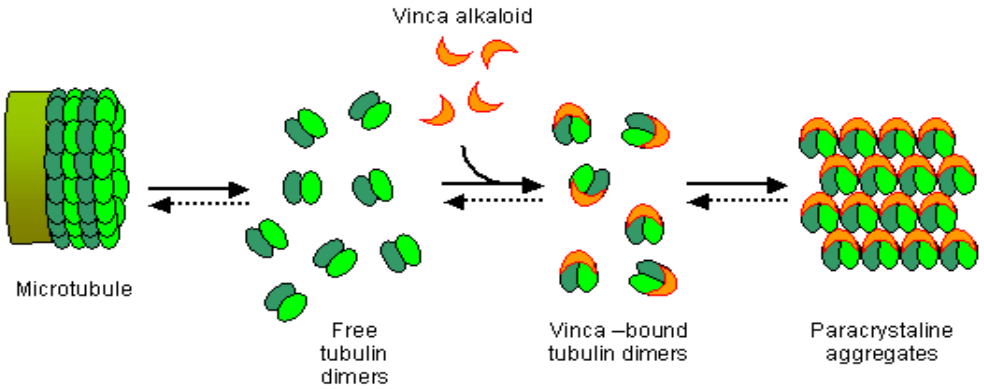


R = CH_3 : vinblastine
R = CHO : vincristine

✓ **آلية التأثير:**

- تأثير سام مضاد للإنقسام الخيطي Antimitotic: تتثبّت على التوبولين Tubuline ⟵ تثبّط قدرته على البلمرة Polymérisation ⟵ تمنع تشكّل الميكروتوبول Microtubule أو خيوط مغزل الإنقسام (تعطيب الإنقسام Mitose في مرحلة الإستوائي .Métaphasique) ⟵ فيمنع انفصال الكروموزومات وانقسام الخلية

- يترافق التأثير السام الخلوي مع أعراض سميّة عند التناول (اضطرابات معوية معدية، عصبية، سمية عصبية مركزية ومحيطية)



✓ **التأثر والاستعمال الدوائي:**

- استعمل شعبياً لمعالجة الداء السكري، وجد له تأثير سام خلوي

- يُستخدم حالياً لاستخلاص قلويدات تدخل في البروتوكولات العلاجية المركبة الكيميائية للسرطان (الفنبلاستين والفنكريستين التي تُستعمل على شكل سلفات):

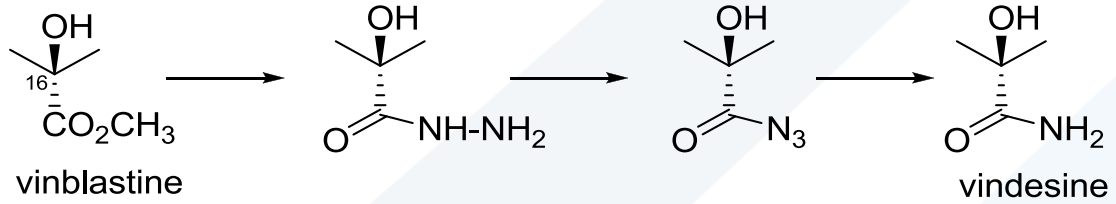
✧ الفينكريستين Vincrestine: علاج اللوكيميا الحادة، الأورام العصبية، داء هودجكين (سرطان الغدد اللمفاوية) والأورام الأخرى

✧ الفينبلاستين Vinblastine: علاج داء هودجكين، سرطان الخصية المتطور، سرطان الثدي المتقدم

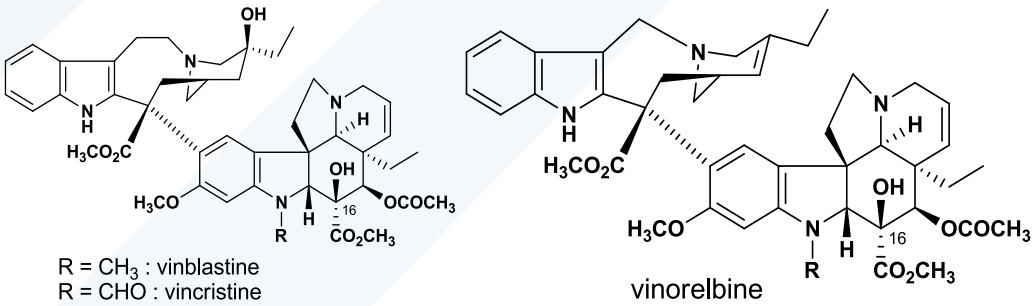
- المشتقات **النصف مصنعة:** مشتقات من القلويدات ذات البنية المتماثرة أهمّها:

✧ الفينديسين Vindesine:

- يُحضّرابتداءً من الفنبلاستين: حيث يتم استبدال مجموعة الاستر في C-16 بوظيفة أميدية، يُسوّق هذا العقار بشكل سلفات
- يُعالج خاصةً سرطان الرئة، سرطان الجلد ومع أدوية أخرى لعلاج سرطان الرحم



- الفينورلبين Vinorelbine = نور فنبلاستين المنزوع الماء:
- يتم استبدال الجزء العلوي التريبتاميني Indole-CH2-CH2-N- بجزء آخر، نمط: جرامين جرامين Indole-CH2-N
- يُسوّق بشكل ثنائي الطرطرات Bitartrate (محاليل معدة للحقن، بشكل كبسولات)
- يتميز هذا المركب بأنّه أقل سمية من الناحية العصبية والهضمية، إلا أن سميته الدموية المهمة تحدّ من رفع الجرعة المعطاة



III. الفصيلة الزنبقية Liliaceae: اللحلاح الخريفي *Colchicum autumnale*:

✓ **الجزء المستعمل:** البذور

- **المكونات الفعّالة:** قلويد الكولشيسين Colchicine

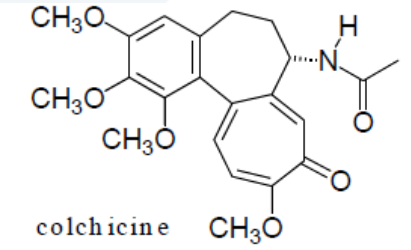
✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- لعلاج السرطان
- في حمى البحر المتوسط العائلية (اضطراب وراثي مجهول السبب يُصيب سكان حوض المتوسط، ناجم عن وجود جينات موروثة، تتميز بحدوث نوبات متكررة من الحمّى، ألم البطن والصدر)
- لمنع أو علاج نوبات النقرس

- التهاب التأمور (التهاب غالف القلب، حالة تتضمن التهاب الأنسجة المحيطة بالقلب)
- مرض بهجت (التهاب الأوعية الدموية في الجسم)

✓ **آلية التأثير المضادة للسرطان: قلويد** الكولشيسين:

- يمنع عمل بروتين التوبولين.
- تعود الفعالية إلى القدرة على ربط التوبولين المنحل (ألفا وبيتا ديمير) التي تدخل في بناء الميكروتوبولين وتشكيل تجمعات: توبولين-كولشيسين
- إذ يُسبّب الكولشيسين تفكك الميكروتوبول بتراكيز عالية، ويثبت حركيته بتراكيز منخفضة، ويلحق الضرر الكبير بعملية الانقسام



colchicine

IV. الفصيلة التاكسيّة Taxaceae: الطقسوس *Taxus spp.*:

- تحتوي الفصيلة على جنس واحد فقط يضم 8 أنواع نباتية، تنمو بنصف الكرة الشمالي:

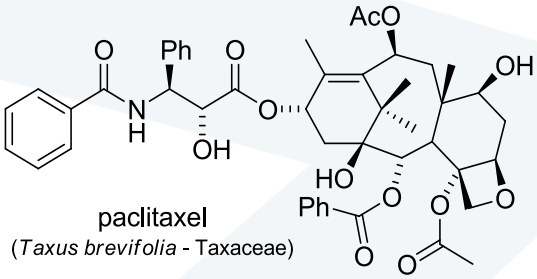
النوع الأوروبي *T.bacata*، أنواع الأمريكية الشمالية *T.brevifolia*، *T.Canadencsis*، تُعدّ هذه الأنواع النباتية مع الأنواع الأخرى متقاربة جدا وصعبة التمييزعن بعضها

✓ **الجزء المستعمل:** قشور الساق والجذور

✓ **المكونات الفعّالة:**

تُعدّ ثنائيات تربين ثلاثية الحلقات محتوية على نواة التاكسان (تُصنّف بأنّها قلويدات كاذبة Pseudo-alkaloids بسبب وجود مجموعة آزوت أميدية) مثل:

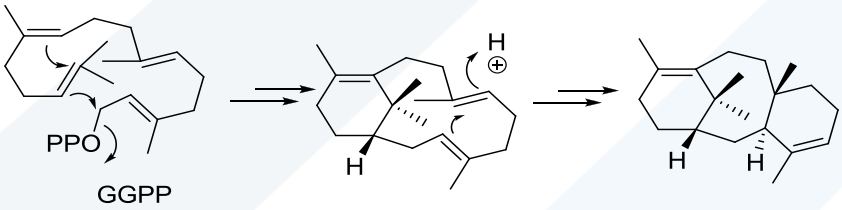
- التاكسول = الباكليتاكسيل Paclitaxel
- السيفالومانين Cephalomanine
- الباكاتين Bacctin-1، Bacctin-3، Baccatin-4
- 10-دي أسيتيل باكاتين 10 desacetyl baccatin-3
- دي هيدرو باكاتين Dihydrobaccatin-3



paclitaxel
(*Taxus brevifolia* - Taxaceae)

➢ **التصنيع الحيوي:**

تُصنع التاكسوئيدات من الحلقنة المحفزة أنزيمياً للجيرانيل جيرانيل ثنائي الفوسفات GGPP



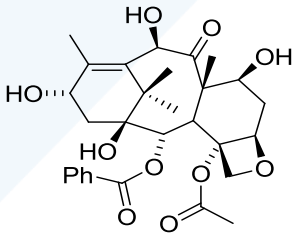
- **التاكسول = baclitaxel:**

- عُزل عام 1969 من قشور الساق لنبات *T. brevifolia*، لا تتجاوز نسبته 0,01 %:

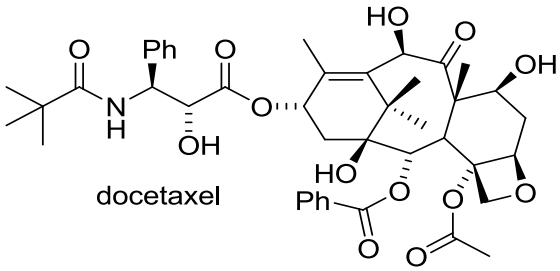
تنتج شجرة بعمر 100 عام، 3 كغ من القشور ← 300 ملغ من التاكسول، فيتوجّب لإنتاج 1 كغ من التاكسول، توفير 7 طن من القشور

- تم البحث عن مصادر أخرى لاستخلاص التاكسول:
  - وجد أنواع طقسوس أخرى تحتوي أوراقها على كميات قد تصل لـ 0,1 % من التاكسول
  - لكن يخضع هذا المحتوى بشكل كبير لعملية التجفيف (40 - 50 درجة)

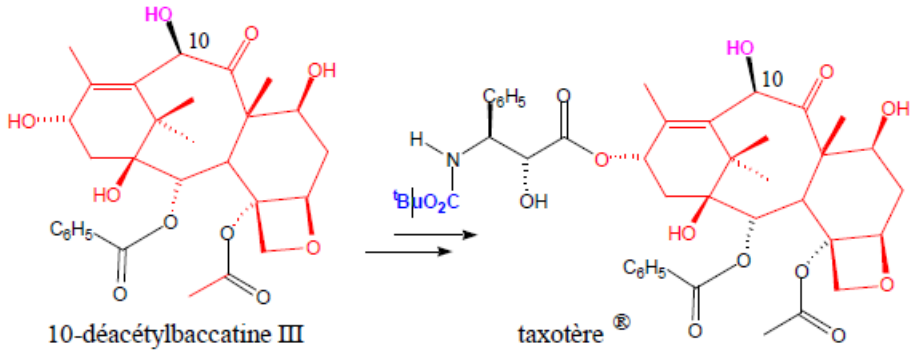
- يُحضّرحالياً **بالاصطناع النصفي:** اعتبارا من (10-desacetylbaccatine III) الذي يوجد بكميات أكبر في الأوراق (0,1-0,02 % في النوع الأوروبي وأنواع أخرى)، اشتق الـ: تاكسول، دوسيتاكسيل Docetaxele الذي سوّق أيضا في 1996 باسم = تاكسوتير ® taxoter



10-desacetylbaccatineIII



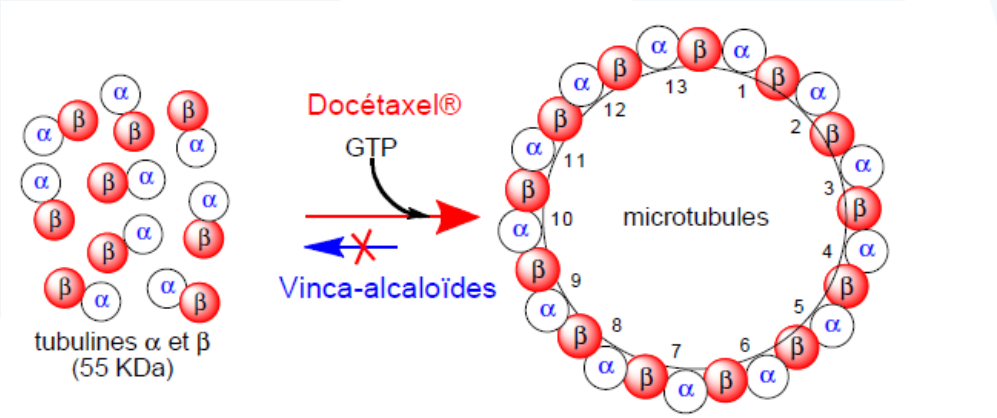
docetaxel



✓ **آلية تأثير التاكسول ومشتقاته:**

يُحرّض تجمّع التوبولينات بشكل متماثرات لتشكيل خيوط المغزل الإنقسامي Microtubule، ثمّ يقوم بتثبيتها حيث يُثبّط العملية العكسية (تحوّل الميكروتوبول إلى توبولين)

مقارنة بين آلية عمل الفنكرستين والكولشيسين والباكليتاكسل:



✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

- التاكسول:
  - بداية لعلاج سرطان المبيض، ثم سرطان الثدي مع نقائل، وبالمشاركة مع السيسبلاتين لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا وغيرها.
  - سمية التاكسول مهمة: وخاصّةً عصبية، دموية، هضمية وتضاف لها سمية المُحل المستخدم (زيت الخروع المعدل كيميائيا)
- الدوسيتاكسول/تاكسوتير:
  - لعلاج أنواع سرطان عديدة: الثدي، الرئة غير صغير الخلايا، البروستات ...
  - السمية: مهمة أيضا لكنه يتميز بانحلالية أفضل من التاكسول

V. الفصيلة Cornaceae (Nyssaceae): الكامبتوتيكا *Camptotheca acuminate*

- يوجد هذا النبات في التيبت وغرب الصين
- **الجزء المستعمل:** أوراق، بذور، قشور

✓ **المكونات الفعّالة:** الكامبتوتيسين camptothecin في البذور 0,3%، القشور 0,2%، الأوراق 0,4%

✓ **التأثير والإستعمال الدوائي:**

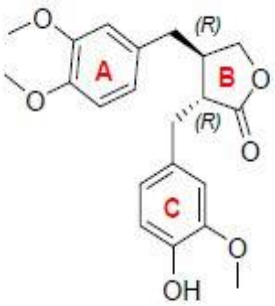
- مضاد لانقسام الخلايا عن طريق تشكيل معقد مع الـ DNA،
- لكن منعت سميته العالية وقلّة انحلاله من استعماله
- محاولات الاصطناع النصفي: لتعديل البنية الكيميائية للتخفيف من الآثار الجانبية

VI. الأرقطيون (قرطب أكبر) *Arctium lapp*// النجمية (المركّبة) Asteraceae:

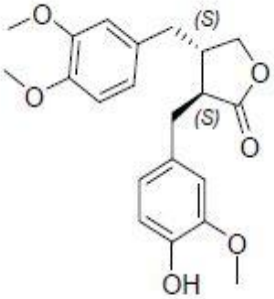
✓ **الجزء المستعمل:** الأوراق، والجذور، والثمار التي تحوي بذور

✓ **المكونات الفعّالة:**

- تحتوي أجزاء النبات وخاصّةً **الجذور**:
  - فيتامينات: V.A., V.B9, V.B6, V.B5, V.B3, V.B2, V.B1, V.C, V.E.
  - مواد لعابيّة Mucilage
  - مركبات الأسيتيلين: الكبريتية sulfurous acetylene، عديدات الأسيتيلين polyacetylenes
  - مكونات مرّة: الغوايانولئيد guaianolide
- تحتوي أجزاء النبات وخاصّةً **البذور**:
  - أركتجينين arctigenin، أركتين arctiin،
  - بيوتيرولاكتون ليغنان butyrolactone lignans



(-)-Arctigenin (**1**)



(+)-Arctigenin (**2**)

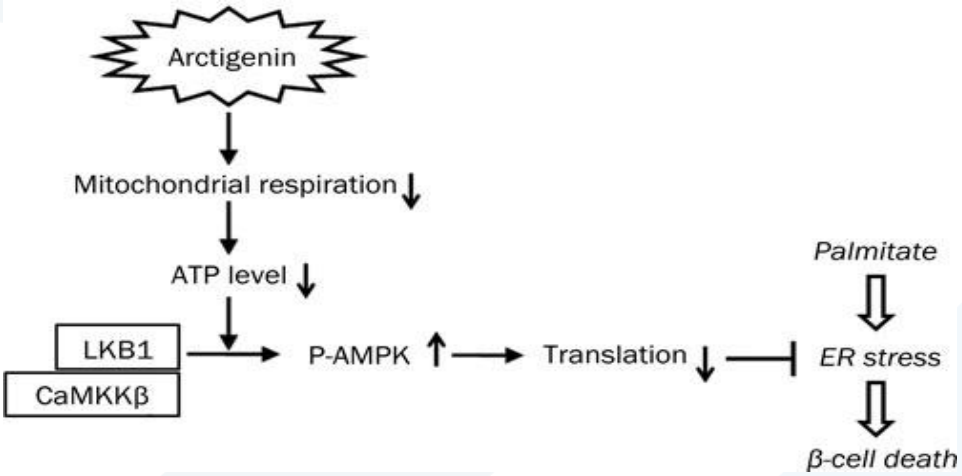
✓ **التأثير والاستعمال الدوائي:**

- تستخدم **شعبياً:**
  - ✧ جذور الأرقطيون المجففة:
    - ⅄ مدر للبول، معرق، وعامل تنقية الدم
    - ⅄ تُشير تقارير القصص من القرن التاسع عشر باستخدام قبيلة أوجيبوا Ojibwa الأرقطيون، وحتى حالياً، كأحد مكونات شاي Essiac لعلاج بديل لبعض أنواع السرطان
    - ⅄ يُعدّ أحد مكونات بعض مستحضرات التجميل والشامبو ومنتجات العناية بالشعر
  - ✧ بذور الأرقطيون: بالطب الصيني التقليدي خاصة في حالات الجلد وصيغ البرد/الإنفلونزا
- **طبيّاً: الأركتجينين:**
  - ✧ تأثيره مضاد للطفرات antimutagénique، ويُثبّط نمو الورم في التجارب المخبرية
  - ✧ استعمل لعلاج المشاكل من: التهاب المفاصل، والصلع إلى السرطان
  - ✧ حالياً هو قيد الدراسة لأنّه يحتوي عامل مضاد الإيدز HIV (أو السيدا le sida = فيروس نقص المناعة البشرية (VIH) (virus de l'immunodéficience humaine
  - ✧ يُظهر الأرقطيون أنّه آمن، فهو يؤكل نيئاً كالخضار
  - ✧ قد يُسبّب عند بعض الأشخاص المؤهبين: التهاب جلد بالتماس
  - ✧ يجب الحذر عند استخدام الأرقطيون لدى مرضى السكري
  - ✧ لا يُستخدم أثناء الحمل والإرضاع ولا في حالة الطفولة الباكرة
- **آلية التأثير:**
- **ينظم الأركتجينين التعبير الجيني المرتبط بتقوية أو زيادة فسفرة الـ (AMPK)**

  5' adenosine monophosphate-activated protein kinase
- **بينما لا يؤثر في ترقي الفعالية النسخية لـ (PPAR sigma)**

  Peroxisome proliferator-activated receptors.
- **لكن تعزيز الأركتجينين لعملية الفسفرة (فسفرة AMPK) يتم بالطرق المعتمدة على الـ (CaMKK)**

  Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase


Arctigenin
Mitochondrial respiration
ATP level
LKB1
CaMKKβ
P-AMPK
Translation
Palmitate
ER stress
β-cell death

Terminologie scientifique المصطلحات العلمية

A	
Antiarthritique	التهاب المفاصل
anti-cancérigènes phytique	مضادات الأورام النباتية
Antiinflammatoire	مضاد للالتهاب
anti-rhumatismale	مضاد للروماتيزم
B	
bio-synthétisés	التصنيع الحيوي
C	
Cardioactive glycosides	غليكوزيدات مقوية للقلب
D	
Diurétique	مدرّ
E	
Extraction	استخلاص
M	
Métabolites primaires et secondaires	المسقلبات الأولية والثانوية
P	
Pharmacognosie et Phytochimie	عقاقير وكيمياء العقاقير
principe actif	العنصر الفعّال أو النشط
R	
Reactions	التفاعلات
S	
Saponosides	سابونوزيدات
T	
Terpénoïdes	تربينوئيدات

Références المراجع

I. العربية:

1. يوسف، عزيزة & العلي نبال (2013): علم العقاقير وكيمياء العقاقير (1)، الجزء العملي، لطلاب السنة الثانية، منشورات كلية الصيدلة –جامعة تشرين
2. يوسف، عزيزة (2019): علم العقاقير (1)، الجزء النظري، لطلاب السنة الثانية، كلية الصيدلة – جامعة تشرين (قيد النشر)
3. يوسف، عزيزة (2019): محاضرات من مقرر العقاقير وكيمياء العقاقير (2)، القسم النظري، منشورات كلية الصيدلة – جامعة الأندلس.
4. يوسف، عزيزة (2020): محاضرات من مقرر العقاقير وكيمياء العقاقير (1)، القسم النظري، منشورات كلية الصيدلة – جامعة الأندلس.

II. الأجنبية

1. Boutefnouche S. (2017): Introduction à la phytochimie, Méthodes innovantes d'extraction, de purification et d'identification des composés (déréplication), Faculté de Pharmacie, Université Paris-Descartes
2. Bruneton J. (2009): Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 4eme edition. Dewick M. P. (2009) Medicinal
3. Dewick M. P. (2009): Medicinal natural products-a biosynthetic approach, 4th edition.
4. Elkolli M. (2017) COURS : Structure et activites des substances naturelles : principes et applications, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,
5. Vercautere J. (2012): Plan, formules et ullistrations du cours de phrmacognosie 2ème cycle des études de Pharmacie, Université Montpellier I.
6. Vercautere J. (2019): Plan shema, formules et ullistrations du cours de phrmacognosie 3ème annee de Pharmacie, Université Montpellier I.
7. William C.Evans (2009): Pharmacognosy trease and Evens 16thedition.