

3 ع ت

مجلة الجوهرة / مجلة وعم مدرسية

للخضير لشهادة البكالوريا - إعداد

الاستاذة خيرة فليتي



شعارنا: أفضل طريقة للتدريب على منهجية الدراسة في المادة أن

تناول الدروس على شكل وضعيات مشكّلة في صيغة تمارين.

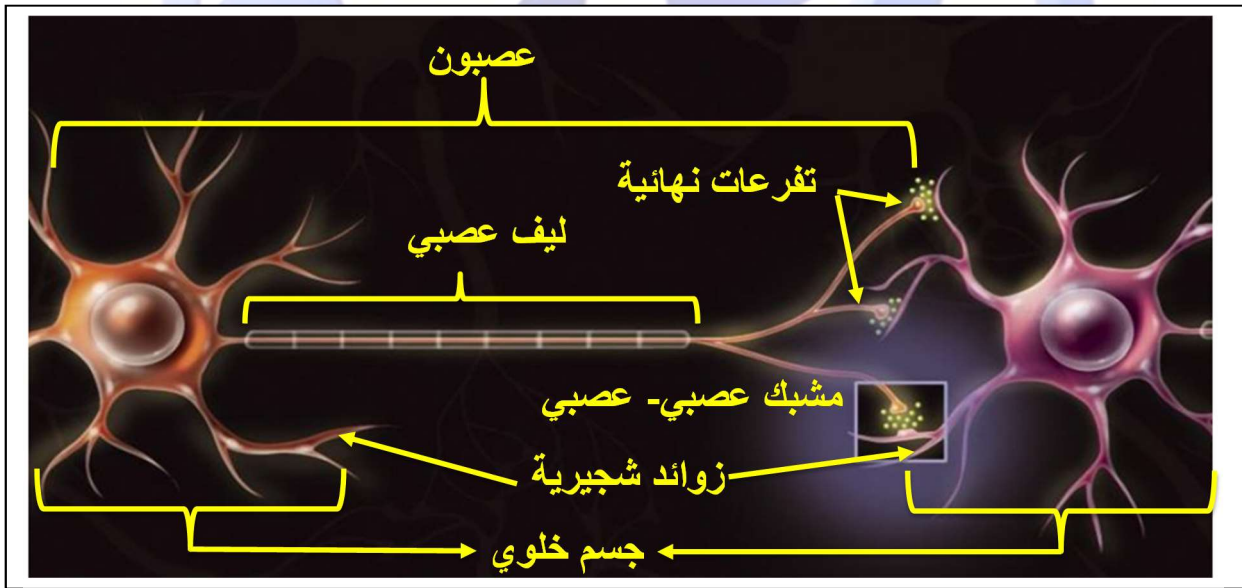
العدد 5: وحدة دور البروتين في النقل العصبي



التذكير بالمكتسبات القبلية الضرورية



تعتبر الخلية العصبية (العصبون) الوحدة البنائية والوظيفية للنسيج العصبي، حيث تؤمّن نقل السيالة (المعلومة) العصبية من وإلى المراكز العصبية (الدماغ والنخاع والشوكي).



تتميز أغشية الخلايا الحية ومنها الخلايا العصبية بظاهرة الاستقطاب وبالمحافظة على ثبات الكمون الغشائي في حالة الراحة (كمون الراحة).

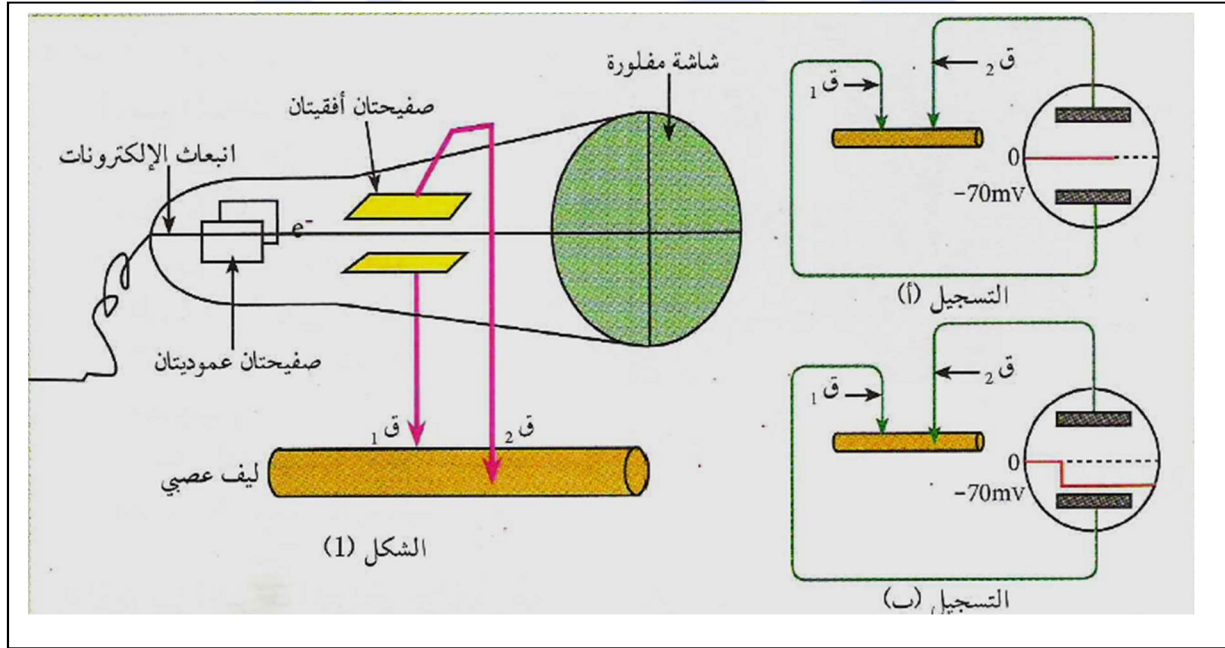
السيالة العصبية هي موجة من زوال الاستقطاب تنتقل على طول الليف العصبي على شكل رسالة عصبية مشفرة بتواتر كمونات عمل.

ما معنى الاستقطاب وما علاقته بالكمون الغشائي؟ وما الفرق بين كمون الراحة وكمون العمل؟

للإجابة عن هذا السؤال نجري مقارنة بين البطارية والليف العصبي العملاق لحيوان الكالمار.

باستعمال الاوسلوسكوب (جهاز راسم الاهتزاز المهبطي) توصل العلماء الى دراسة أفضل للخصائص الكهربائية للليف العصبي.

مبدأ استعمال جهاز الاوسيلوسكوب:

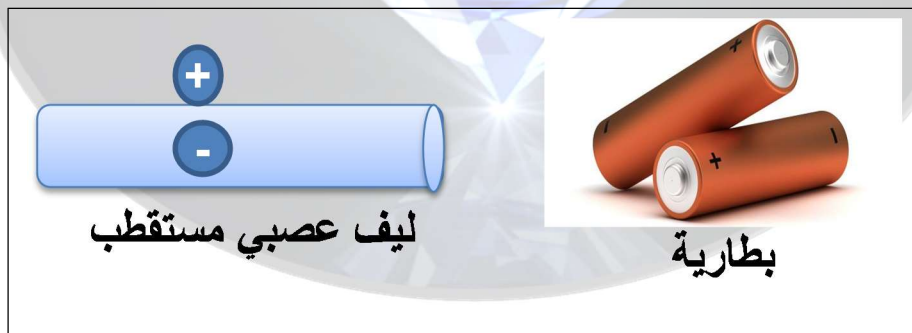


تنبعث الالكترونات من المنبع الالكتروني لتمر بين صفيحتين عموديتين وصفيحتين افقيتين لتسقط على شاشة مفلورة مشكلة نقطة ضوئية على مستوى الصفر إذا لم تنحرف الالكترونات اثناء مسارها.

تتصل الصفيحتان الأفقيتان بمسري استقبال ق1، ق2 وأي تغير لشحنة المسريين يؤدي الى تغير شحنة الصفيحة الموافقة وبالتالي تغير مسار الالكترون لتسجيل المنحنيات على الشاشة.

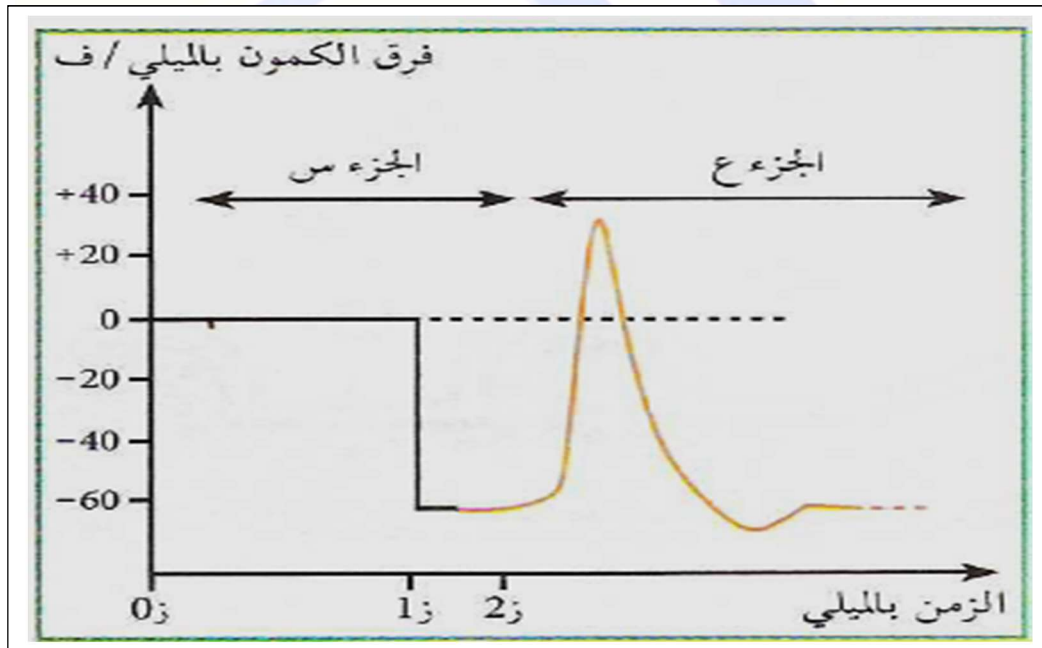
أما الصفيحتان العموديتان فتعطيان المسح الافقي الذي يشير إلى الزمن.

تتجه حزمة الالكترونات (شحنة سالبة) نحو الصفيحة التي تحمل شحنة موجبة (الصفيحة المرتبطة بالاكترود الموضوع على السطح) وبالتالي فان داخل الهيلي سالب.

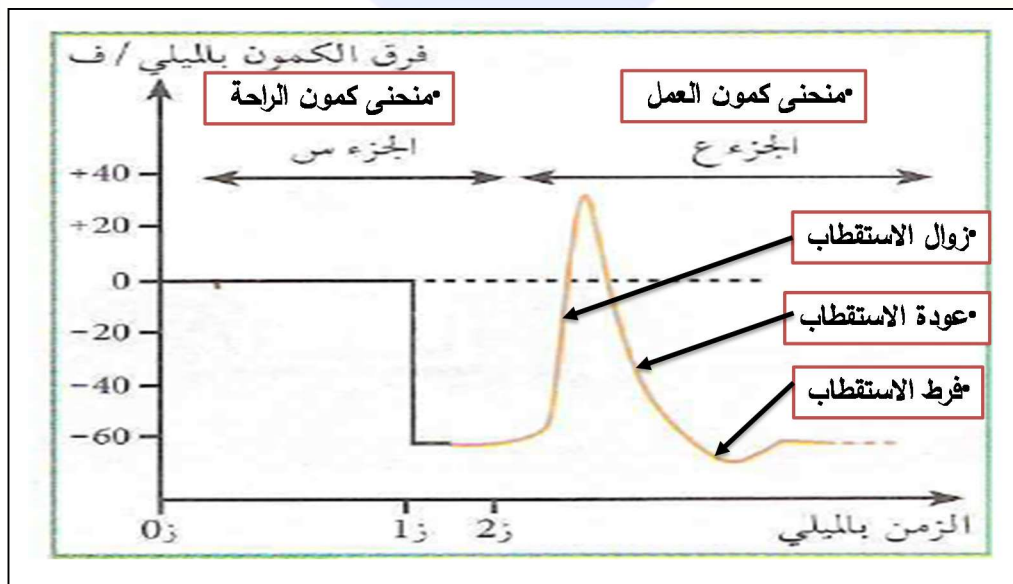


باستغلال التركيب التجريبي السابق تمكنا من الحصول على الوثيقة اسفله.

حيث في اللحظة ز1 تم غرز القطب الثاني في الهيولي وفي اللحظة ز2 تم احداث تنبيه فعال



تعرف المنحنيين الممثلين بالجزئين س وع محددًا الاطوار الزمنية للمنحني الممثل في الجزء ع .

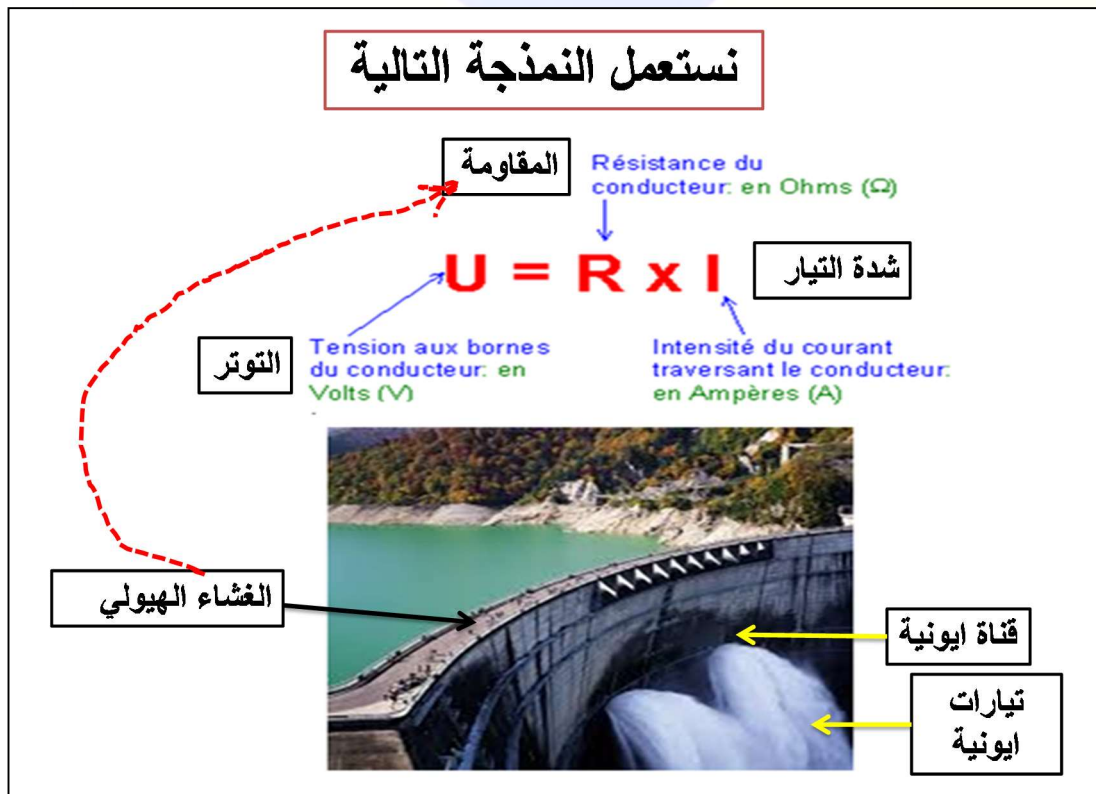
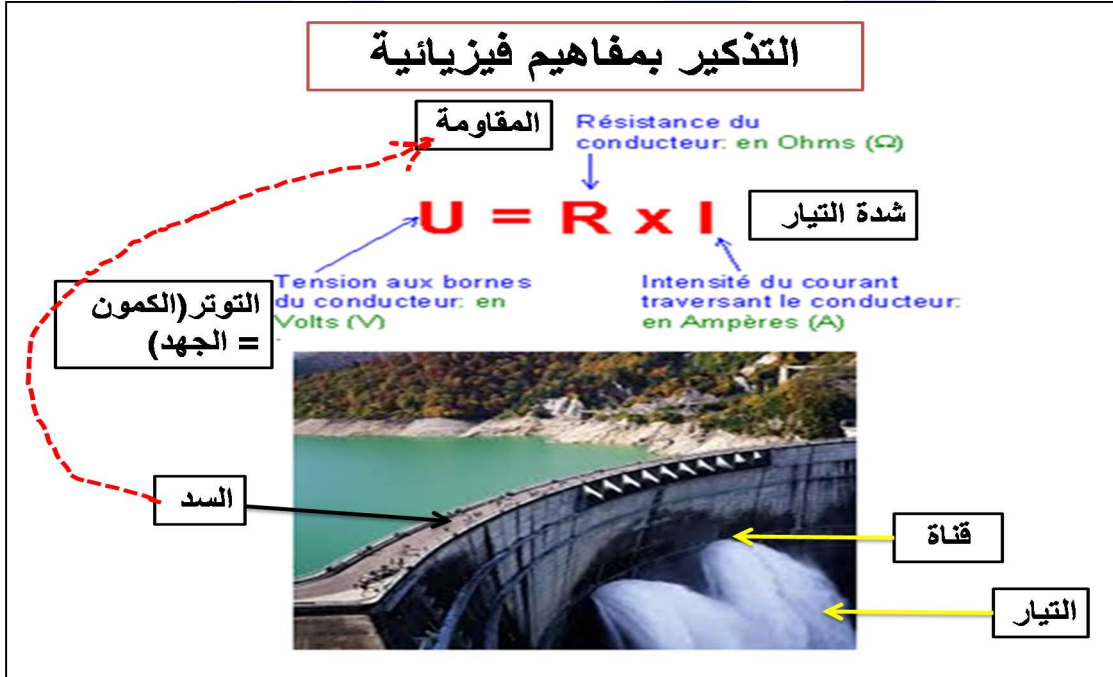


كمون الراحة: هو فرق كمون غشائي بين السطح والهيولي (على جانبي الغشاء الهيولي) يسجل في حالة الراحة (في غياب التنبيه) وترافقه ظاهرة الاستقطاب (السطح الخارجي للغشاء موجب، الهيولي سالب)

كمون العمل: هو التغير المؤقت للكمون الغشائي إثر التنبيه الفعال يتضمن الاطوار الزمنية: زوال الاستقطاب، عودة الاستقطاب، فرط الاستقطاب.

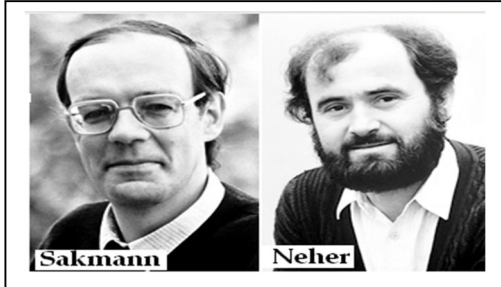
انتقال الرسالة العصبية مرتبط بتغير الكمون الغشائي على مستوى الغشاء بعد مشبكي في المشابك وعلى مستوى المحور الاسطواني في الليف العصبي.

كيف ندرس الكمون الغشائي؟



من خلال قانون اوم: فان الكمون (التوتر = الجهد) يتعلق طرديا بشدة التيار وعليه فان تغيير شدة التيار يؤدي الى تغيير قيمة الكمون. يمكن ان نطبق المفاهيم الفيزيائية السابقة على الغشاء الهولي

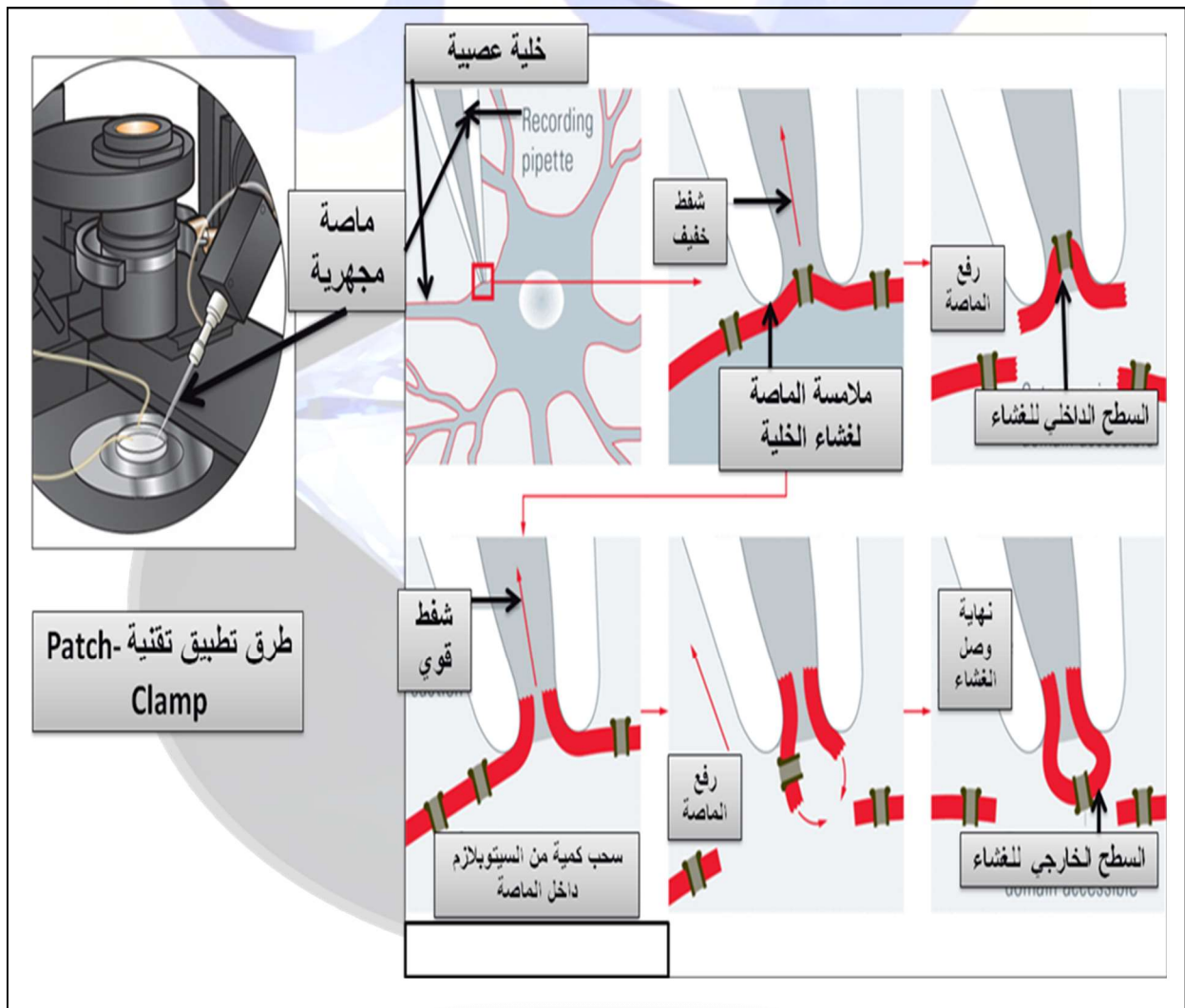
نال كل من العالمين " ساكمان ونيهر " جائزة نوبل سنة 1991 على اختراعهما لتقنية مكنت من دراسة التيارات الايونية التي تعبر قطعة غشائية تضم قناة أو أكثر.



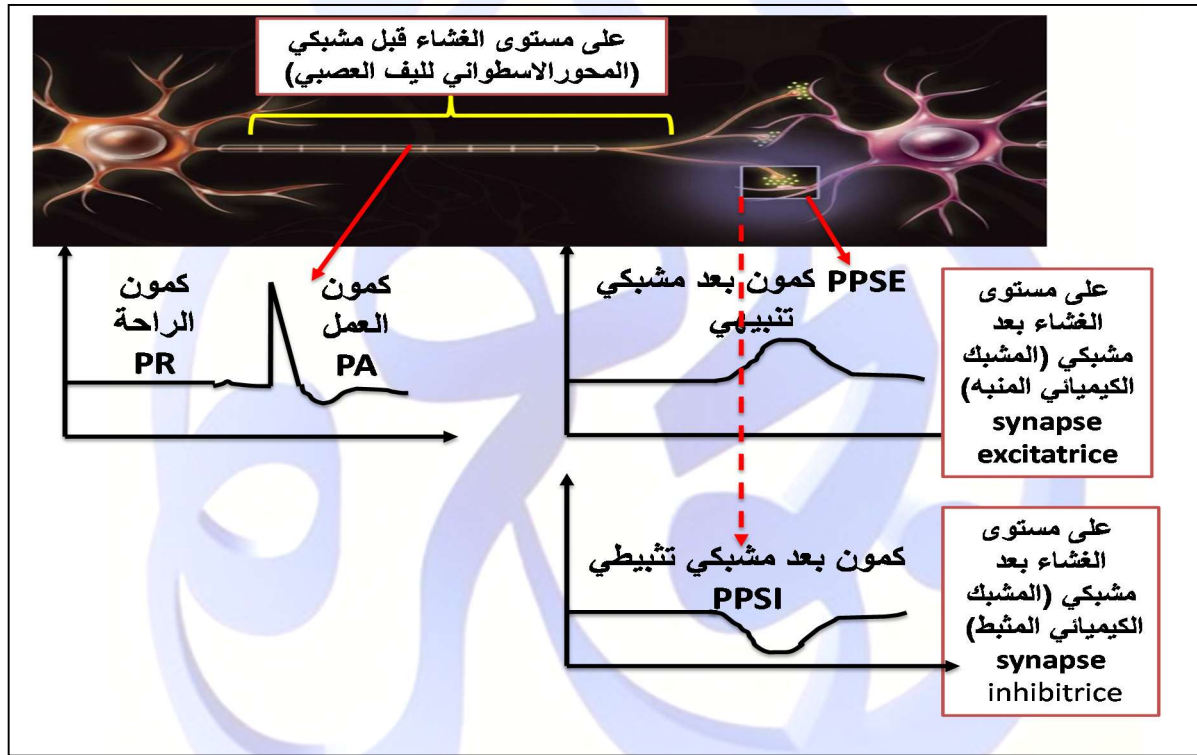
تسمى تقنية ((Patch - clamp) = فرض - قطعة)

تسمح هذه التقنية بعزل جزء صغير من الغشاء الهولي أو فصله كليا عن الخلية بواسطة ماصة زجاجية مجهرية، تحتوي على سائل ناقل و متصلة بجهاز حساس جدا للتيارات الكهربائية.

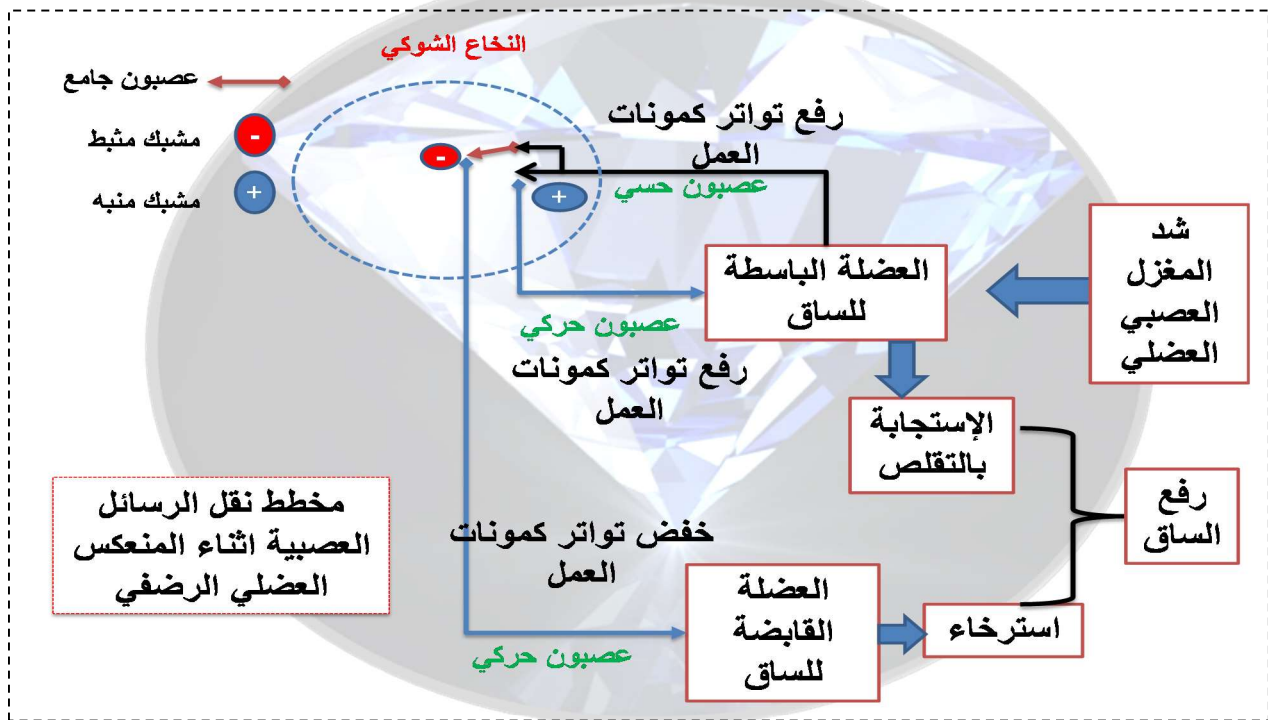
فرض الكمون (تطبيق كمون اصطناعي على القطعة الغشائية).



مختلف الكمونات الغشائية التي نركز على دراستها خلال الوحدة



يؤمن حدوث المنعكس العضلي اتصالات عصبية بين العضلات المتضادة والنخاع الشوكي (المركز العصبي) الذي يعمل على التنسيق بين مختلف الرسائل التي ترد اليه عن طريق المشابك Synapses. اليك مخطط نقل الرسائل العصبية اثناء المنعكس العضلي الرضفي.



اشرح باختصار الية حدوث المنعكس الرضفي.

انجز رسما تخطيطيا يوضح آلية النقل المشبكي (كيفية انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشبك الكيميائي).

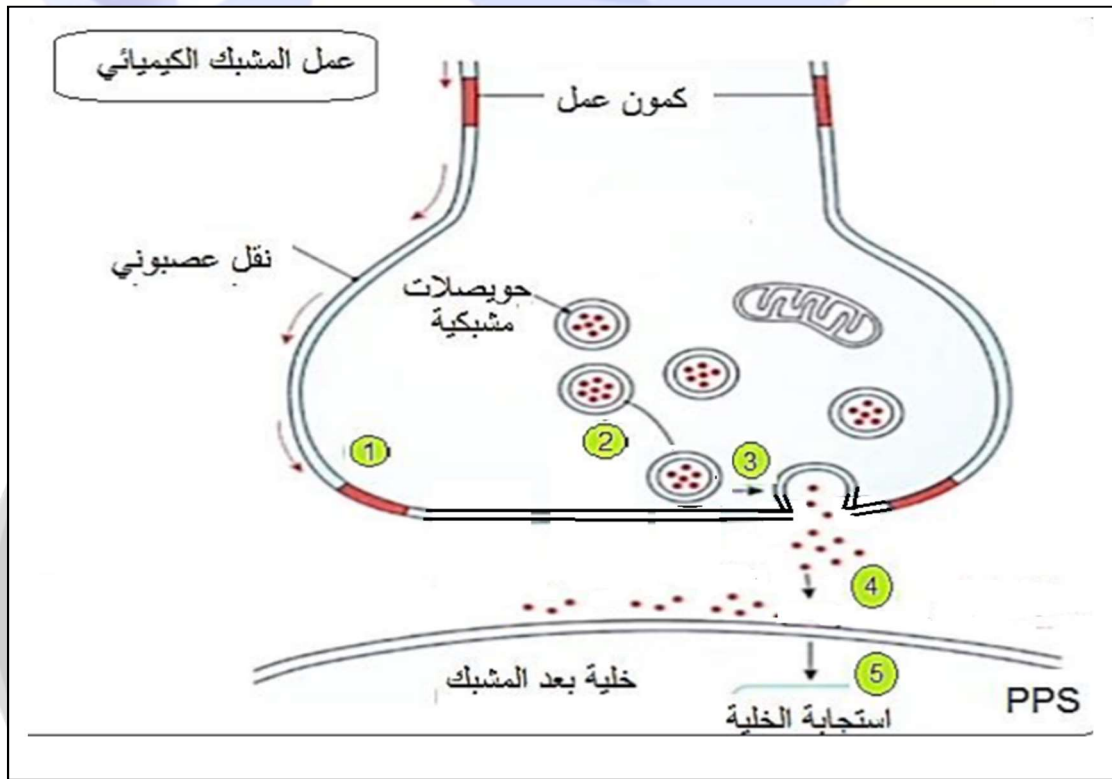
الية حدوث المنعكس الرضفي:

شد المغزل العصبي العضلي للعضلة الباسطة للساق يولد رسالة عصبية حسية (رفع تواتر كمونات عمل) ينقلها العصبون الحسي إلى النخاع الشوكي (مركز عصبي).

يشكل العصبون الحسي من جهة مشبكا تنبهيها مع العصبون الحركي الذي يعود إلى العضلة الباسطة للساق (المشدودة) ناقلا إليها رسالة عصبية حركية (رفع تواتر كمونات العمل) فنتقلص.

ومن جهة أخرى يشكل مشبكا تنبهيها مع عصبون جامع، هذا الأخير يشكل مشبكا تثبيطيا مع العصبون الحركي المتصل مع العضلة المضادة (القابضة للساق) مما يمنع توليد كمون عمل وانتشارها مسببا في إرتخاء هذه العضلة القابضة للساق.

تقلص العضلة الباسطة للساق وارتخاء العضلة المضادة لها يسمح بانبساط الساق.



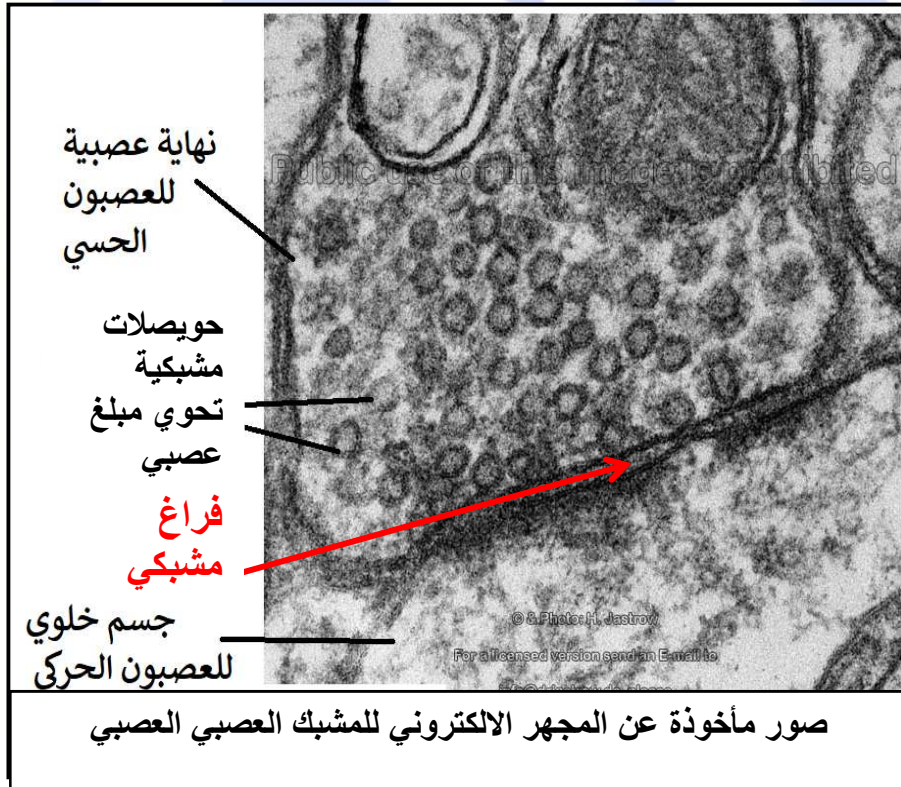
وصول كمونات العمل الى النهاية العصبية. 2-تحريض هجرة الحويصلات المشبكية. 3-التحام غشاء الحويصلات بغشاء

النهاية العصبية. 4-تحرير المبلغ العصبي في الشق المشبكي.

5-توليد pps "كمون بعد مشبكي" في غشاء الخلية بعد مشبكية.

الوضعية المشكلة (1)

وجود الفراغ المشبكي الذي يفصل بين نهاية العصبون قبل المشبكي وغشاء الخلية بعد مشبكية يجعل عمل المبلغات العصبية ومجموعة من البروتينات ضروري لنقل الرسالة العصبية على مستوى المشابك.



ما هي آلية عمل المبلغات العصبية في نقل الرسائل العصبية على مستوى المشابك، وما دور البروتينات في ذلك؟

اقترح فرضية تفسيرية لآلية عمل المبلغ العصبي.

تنتقل الرسالة العصبية من العصبون الحركي الى الليف العضلي عن طريق مشبك عصبي عضلي بتدخل المبلغ العصبي” الاستيل كولين ”.

باستغلال الوثائق: 1 ص 132 و 6 ص 135، 3 ص 133، 4 و 5 ص 134، 7 ص 144، 8 ص 145. من الكتاب المدرسي، أو السندات المقدمة في المجلة وضح آلية عمل المبلغ العصبي الاستيل كولين.

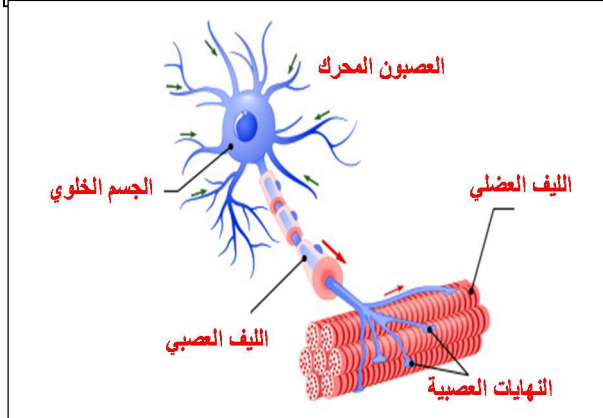
السند 1:

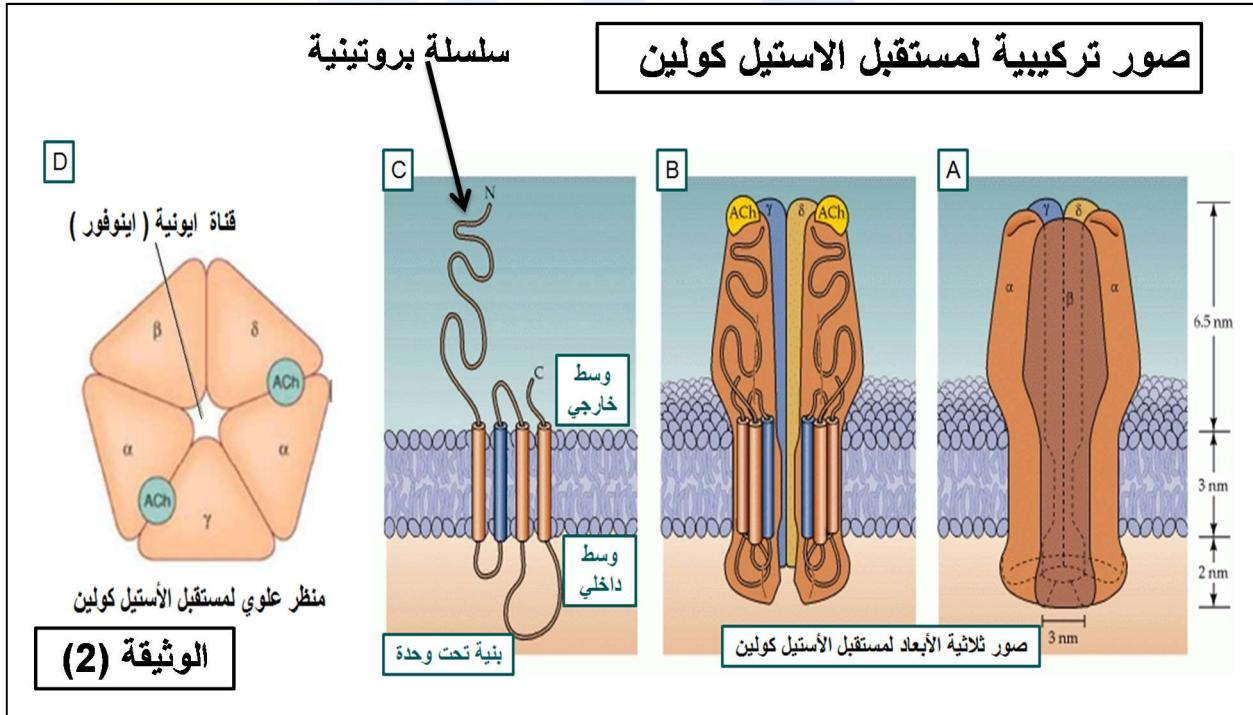
يعيش في المناطق المدارية لآسيا ثعبان من النوع *Bungarus multicinctus* يصطاد فريسته بحقنها باسمه α بينغاروتوكسين (bungarotoxines) فيصيبها بالشلل.

تجربة:

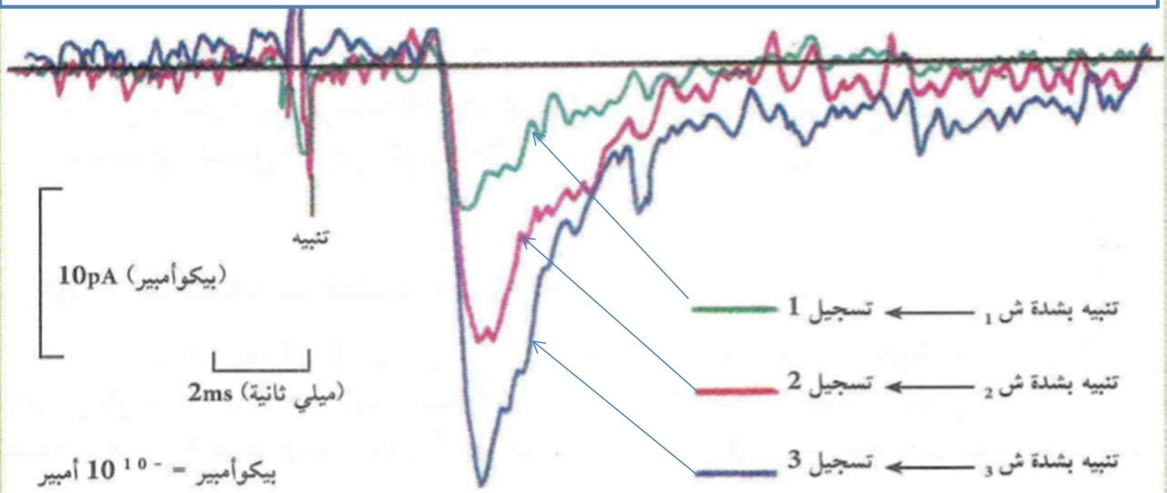
1- نحقن في منطقة الاتصال العصبي العضلي مادة α بينغاروتوكسين مشعة. ثم نقوم بتتبع الاشعاع بالمعاملة بتقنية التصوير الاشعاعي الذاتي والملاحظة بالمجهر الالكتروني للمنطقة.

2- عند حقن الاستيل كولين في الشق المشبكي للمشبك العصبي العضلي نلاحظ تقلص العضلة وعند إعادة التجربة وحقن السم في الشق المشبكي ثم حقن الاستيل كولين نلاحظ عدم استجابة العضلة بالتقلص.





تجربة 1 : على مستوى جزء من الغشاء بعد مشبكي معزول بتقنية Patch Clamp (يتم شفط جزء من الغشاء وإخراجه ، وبالتالي فإن الوجه خارج الخلية يقع خارج الماصة) نحصل على تسجيلات للتيارات المتولدة اثر تنبيه الغشاء قبل مشبكي بتنبهات متزايدة الشدة .
 علما ان حقن كميات متزايدة من الاستيل كولين في الشق المشبكي يعطي نفس النتائج .



السند 4:

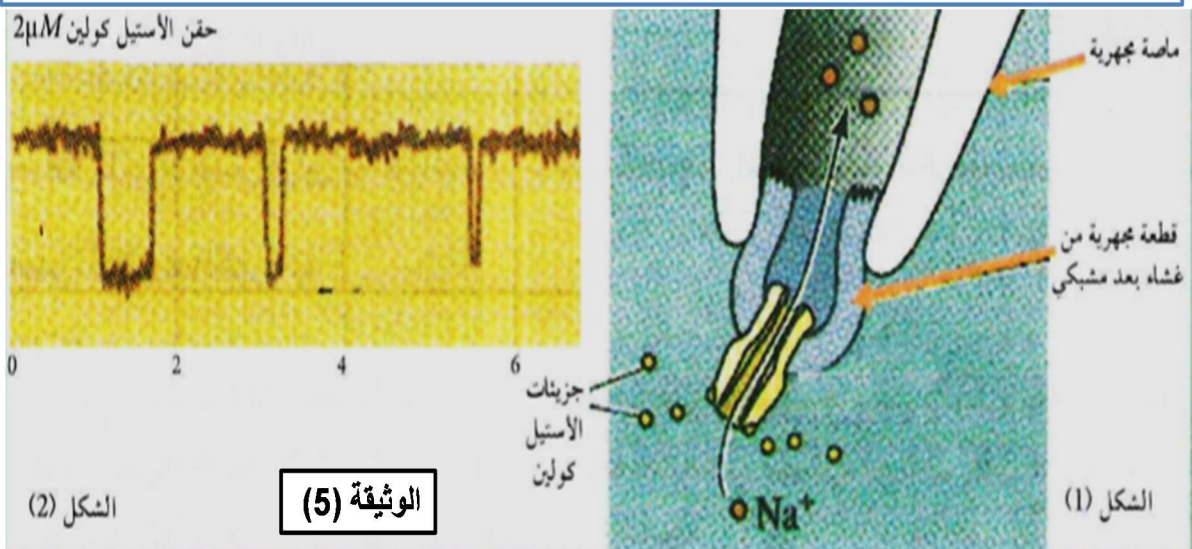
• تجربة 2 : نغزل تماما بنفس التقنية عدة قطع غشائية و نتركها تتحوصل تلقائيا (السطح الداخلي للغشاء داخل الحويصل) ، ثم نحقنها بشوارد الصوديوم المشعة (Na^+) و نضعها في وسط خال من الإشعاع .
• نقوم بقياس نسبة الإشعاع في الوسط قبل و بعد إضافة الأستيل كولين للوسط



الوثيقة (4)

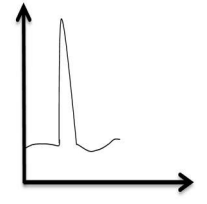
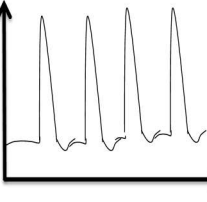
السند 5:

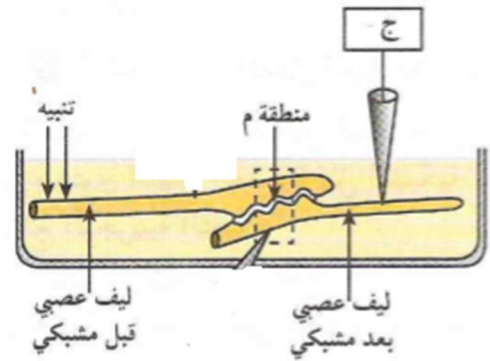
• تجربة 3 : نغزل قطعة مجهرية لغشاء بعد مشبكي بتقنية PC تضم قناة واحدة و يحقن في الوسط 2 ميكرو غرام من الاستيل كولين (الشكل 1) ، حيث تسمح الماصة المجهرية الموصولة بجهاز التسجيل بتسجيل منحنيات (الشكل 2)



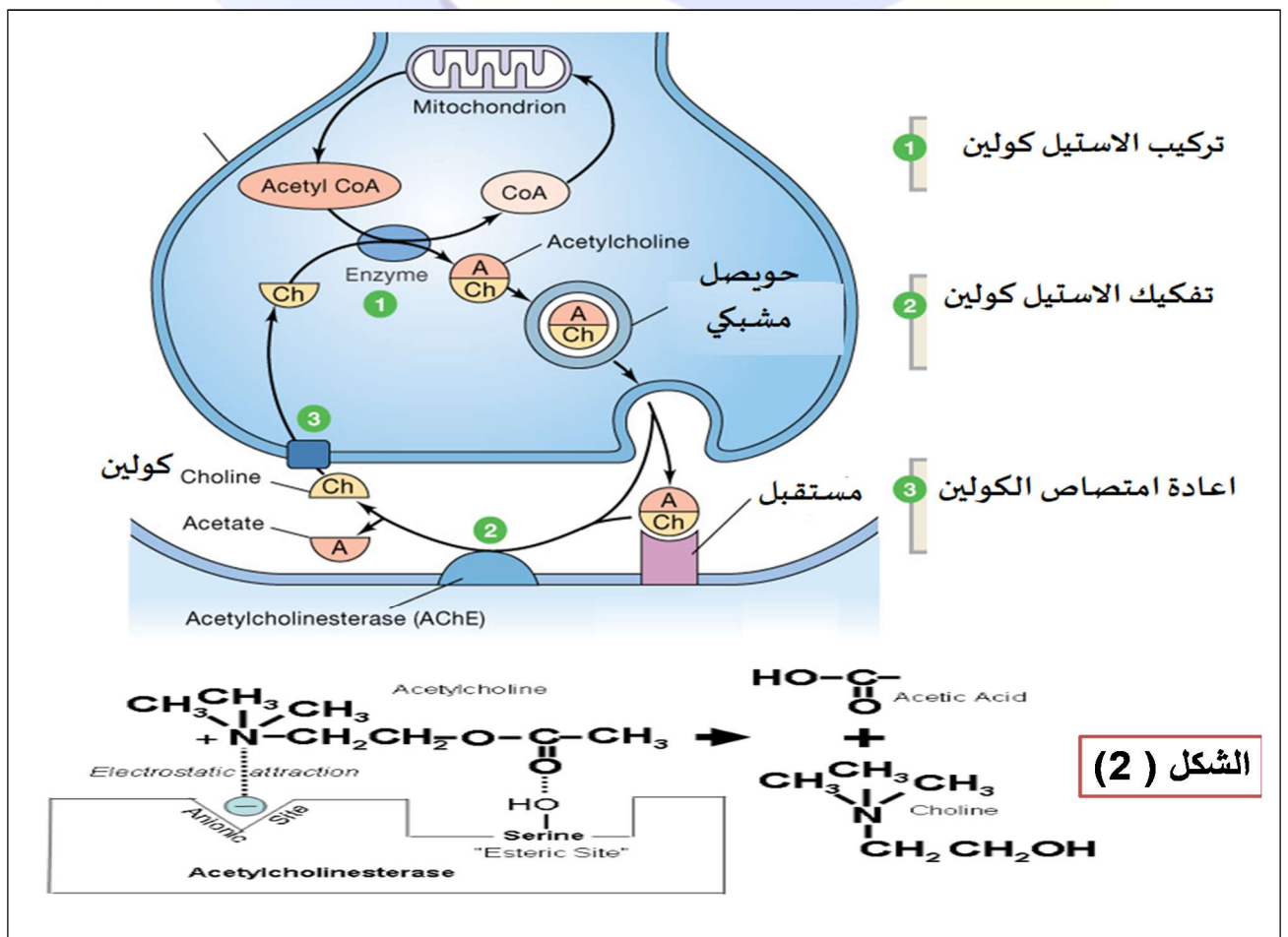
الوثيقة (5)

على مستوى منطقة المشبك الكيميائي الذي ينشطه الاستيل كولين ننجز الخطوات التجريبية الموضحة في الجدول:

الخطوات التجريبية	الشروط التجريبية	نسجل تغير الكمون في ج 2
1	ننبه الغشاء قبل مشبكي بتنبيه فعال	
2	نحقن في الشق المشبكي مادة مثبّطة لانزيم الاستيل كولين استيراز "ESIRINE" ثم ننبه الغشاء قبل مشبكي بتنبيه فعال .	



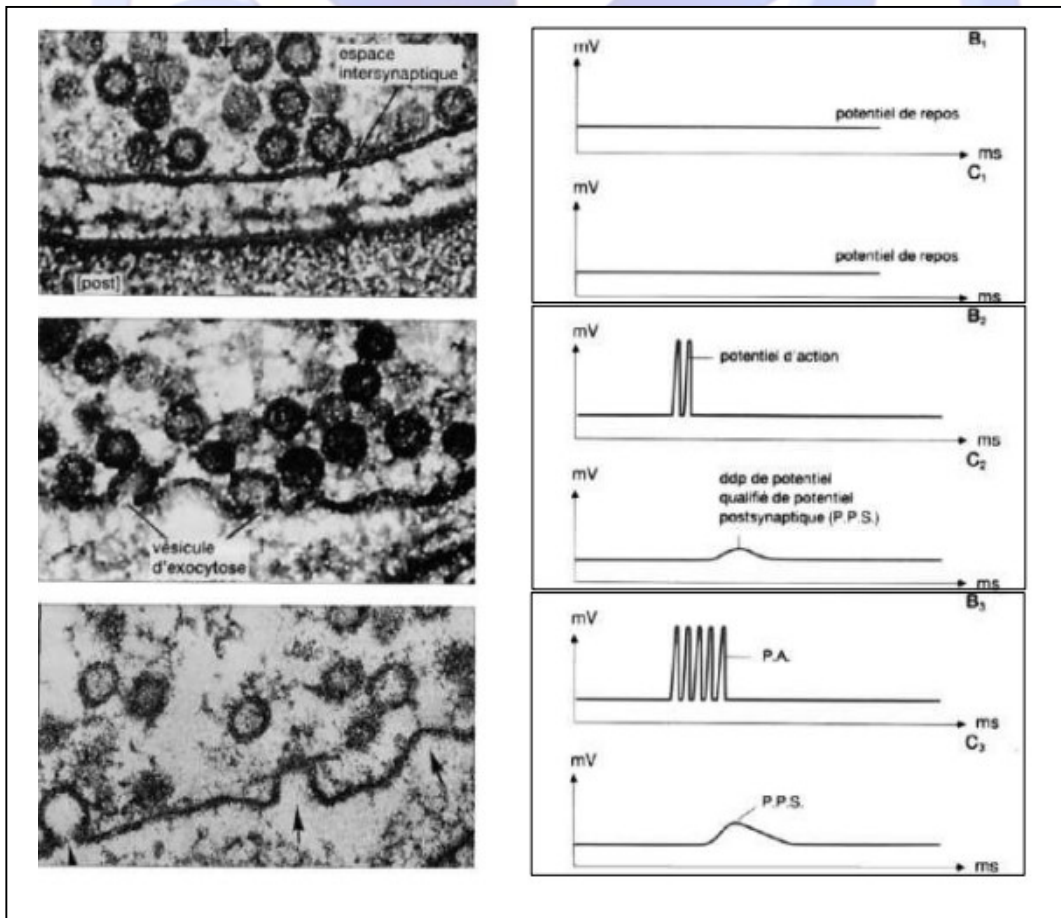
الشكل (1)



الوضعية المشكّلة (2)

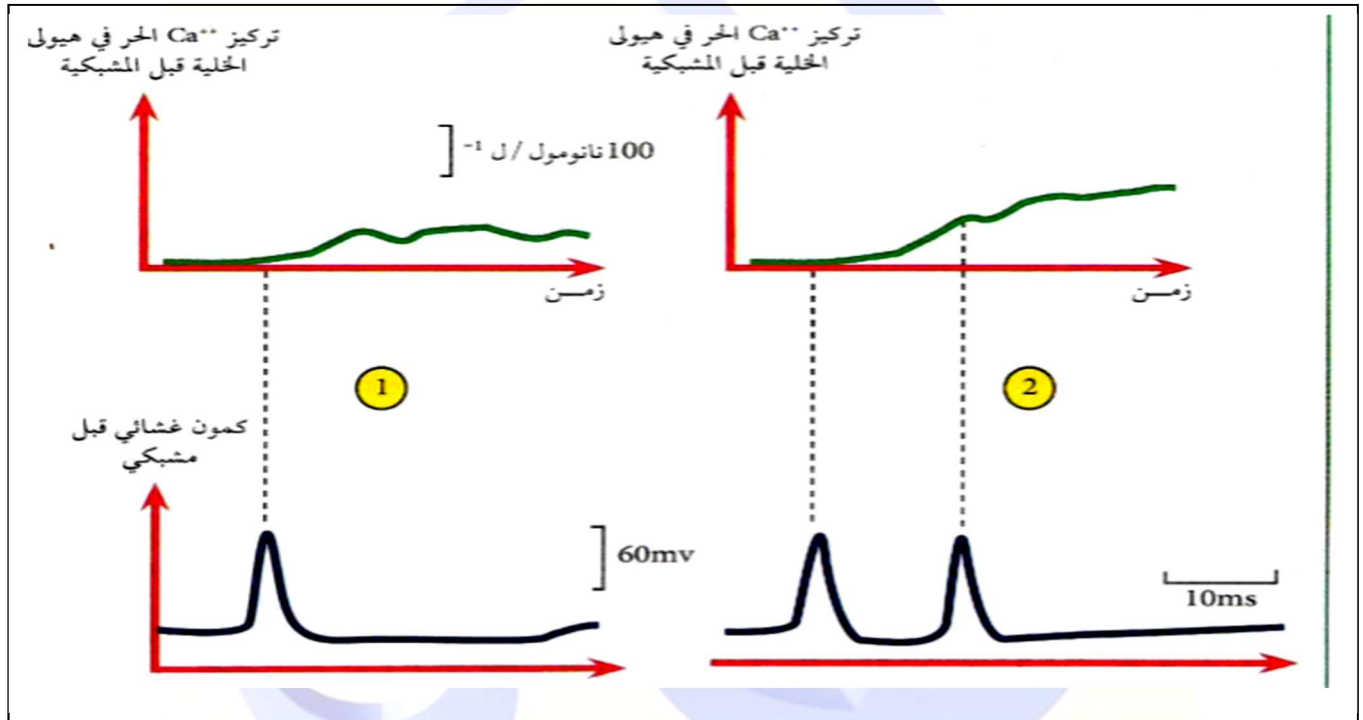
تصل الى النهاية العصبية رسائل عصبية مشفرة بتواتر كمونات العمل (تشفير كهربائي). فترجم في الشق المشبكي الى رسالة مشفرة بتركيز معين من المبلغ العصبي (تشفير كيميائي) الذي بدوره يترجم تأثيره الى PPS على مستوى الغشاء بعد مشبكي.

كيف يتم الانتقال من نمط تشفير كهربائي الى نمط تشفير كيميائي؟



لتحديد كيفية الانتقال من التشفير الكهربائي الى التشفير الكيميائي نجري الدراسة التالية:

تسمح تقنية خاصة باستعمال النفلور بدراسة تغيرات شوارد الكالسيوم في هياكل النهاية العصبية قبل مشبكية بدلالة تواترات كمونات العمل في الغشاء قبل مشبكي.



علما ان:

- 1- غشاء النهاية العصبية يضم قنوات فولطية لشوارد الكالسيوم (من طبيعة بروتينية).
- 2- حقن كمية من شوارد الكالسيوم في الهيولى العصبية يؤدي الى تحرير كمية من المبلغ العصبي.

باستغلال المعطيات المقدمة في السند اشرح كيفية ترجمة الرسالة العصبية من تشفير كهربائي الى تشفير كيميائي على مستوى الشق المشبكي.

الخلاصة التركيبية:

بناء على المعلومات المستخلصة من حل الوضعيتين (آلية عمل المبلغ العصبي، و ترجمة الرسالة العصبية في الشق المشبكي) انجز مخططا شاملا ورسمًا تخطيطيا عليه البيانات يظهر الية النقل المشبكي ودور البروتين في ذلك.

حل الوضعية المشكلة (1)

ما هي آلية عمل المبلغات العصبية في نقل الرسائل العصبية على مستوى المشابك، وما دور البروتينات في ذلك؟
الفرضية التفسيرية: يملك المبلغ العصبى مستقبلات غشائية على سطح الغشاء بعد مشبكي عند تثبته عليها تتولد تيارات أيونية تتسبب في تغيير الكمون الغشائي يترجم تأثيره الى pps مؤقت.

البحث والتقصي: التحقق من صحة الفرضية

1/ تحديد مقر تأثير المبلغ العصبى:

استغلال الوثيقة (1): نتائج حقن سم الثعبان المشع وتنبيه العصبون الحركي

تحليل النتائج:

1- عند حقن السم المشع في الشق المشبكي نلاحظ ظهور الاشعاع على سطح غشاء الخلية بعد مشبكية.

2- في غياب السم وبحقن الاستيل كولين تستجيب العضلة للتقلص وبوجود السم نلاحظ عدم تقلص العضلة رغم حقن الاستيل كولين.

نستنتج: السم يتثبت على غشاء الخلية بعد مشبكية مانعا تأثير المبلغ العصبى الاستيل كولين على الغشاء بعد مشبكي.

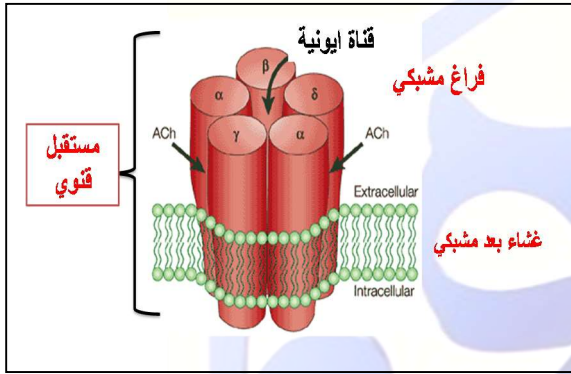
تفسير تأثير السم على الفريسة: يتطلب تقلص العضلة نقل الرسالة العصبية من نهاية العصبون المحرك الى غشاء الليف العضلي بتدخل المبلغ العصبى الاستيل كولين. وبما ان السم يمنع تأثير المبلغ بالتثبت على سطح غشاء الخلية بعد مشبكيه فهذا يدل على انه ينافس على مستقبلات خاصة.

وعليه فان الشلل يعود الى عدم القدرة على الحركة في غياب عمل المبلغ العصبى نتيجة انشغال المستقبلات الغشائية الخاصة به بالمركب السام الفا بينغاروتوكسين

ملاحظة: يمكن التحقق من المعلومة عن طريق الفلورة المناعية وذلك بحقن اجسام مضادة مفلورة نوعية لمستقبلات الاستيل كولين في الشق المشبكي فيلاحظ الفلورة على سطح الغشاء بعد مشبكي.

استغلال الوثيقة (2): صور تركيبية لمستقبل الاستيل كولين. récepteur de l'acétylcholine.

مستقبل الاستيل كولين جزيئة بروتينية ضخمة ضمنية في الغشاء يتكون من 5 تحت وحدات (δ , γ , β , α 2)، كل تحت وحدة عبارة عن سلسلة بروتينية نهايتها الامينية والحمضية نحو السطح الخارجي وتخترق الغشاء 4 مرات. تحصر تحت الوحدات الخمس قناة ايونية (اينوفور).



يضم المستقبل القنوي موقعين لتثبيت الاستيل كولين على الجزء البارز على السطح الخارجي للغشاء.

2/ إظهار الية تأثير المبلغ العصبي على الغشاء بعد مشبكي:

استغلال الوثيقة (3): نتائج قياس التيارات التي تعبر جزء من الغشاء

الهيولي بعد مشبكي إثر تنبيه الغشاء قبل مشبكي بتنبهات متزايدة الشدة او حقن كميات متزايدة من الاستيل كولين.

نسلج تيار يقاس بالبيكوامبير تزداد سعته ومدته بزيادة شدة تنبيه الغشاء قبل مشبكي او كمية الاستيل كولين المحقونة في الشق المشبكي.

الاستنتاج: الاستيل كولين المحرر من النهاية العصبية يؤثر على الغشاء بعد مشبكي بتوليد تيارات كهربائية سعته ومدتها تتعلق بكمية الاستيل كولين.

ما هي الايونات (الشوارد) المسؤولة عن توليد التيارات الكهربائية؟

استغلال ال سند4: الاستنتاج: الاستيل كولين يتحكم في نفاذية الغشاء بعد مشبكي لشوارد الصوديوم.

التعليل: في غيابه لا يحدث تدفق لشوارد الصوديوم المشع من الحويصل الى الوسط وفي وجوده تتدفق الشوارد من داخل الحويصل الى الوسط كلما زاد تركيز الاستيل كولين.

ما هي العلاقة بين المبلغ العصبي، المستقبل القنوي وتدفق شوارد الصوديوم؟

استغلال الوثيقة (5):

على مستوى القطعة المجهرية نلاحظ تثبت الاستيل كولين على موقعيه في المستقبل القنوي مما يسمح بانفتاح القناة فتتدفق شوارد الصوديوم من الوسط الخارجي الى داخل الماصة وعلى مستوى المنحنيات نسلج تردد تيارات داخلية (تتحرك الشوارد الموجبة في منحنى اتجاه التيار الكهربائي) بمرور الزمن. ويعود ذلك الى انفتاح القناة ومرور التيارات الايونية لشوارد الصوديوم إثر تثبيت المبلغ العصبي على المستقبل. تردد التيارات يعود الى استمرار انفتاح القناة في مدة زمنية معينة. انها قناة مرتبطة بالكيمياء (مبوبة كيميائيا)

مما سبق ضع علاقة بين كمية المبلغ العصبي، سعة ال PPSE في المشبك الذي ينشطه الاستيل كولين؟

العلاقة بين كمية المبلغ العصبي، سعة ال PPSE في المشبك الذي ينشطه الاستيل كولين:

- كلما زادت كمية البلغ العصبي في الشق المشبكي زاد تثبته على المستقبلات القنوية وبالتالي انفتاح عدد أكبر من القنوات الايونية المرتبطة بالكيمياء وتدفق كمية أكبر من شوارد الصوديوم وهذا ما يرفع من سعة. PPSE
3/ استخراج سبب التأثير المؤقت للمبلغ العصبي.

استغلال الوثيقة 6 الشكل (1):

نلاحظ في الحالة العادية عند تنبيه الغشاء قبل مشبكي نسجل كمون عمل واحد في غشاء الليف العصبي للخلية بعد مشبكية وفي وجود المادة المثبطة لإنزيم الاستيل كولين استيراز نسجل عدة كمونات عمل متواترة.
من مقارنة نتائج التجريبتين (1 و 2) نستنتج ان انزيم الاستيل كولين استيراز يعمل على وقف اشارة التنبيه بمنع تأثير الاستيل كولين.

استغلال الوثيقة 6 الشكل (2):

انزيم الاستيل كولين استيراز يتوضع في الغشاء بعد مشبكي الى جانب مستقبل الاستيل كولين يعمل على تفكيك (اماهة انزيمية) الاستيل كولين (استر) الى كولين وحمض الاستيك. مما يمنع استمرار تأثيره وبالتالي وقف اشارة التنبيه. ثم يعاد امتصاص جزيئة الكولين من قبل النهاية العصبية قبل مشبكية لإعادة تركيب المبلغ العصبي.

الخلاصة التركيبية

- يضم الغشاء بعد مشبكي مستقبلات من طبيعة بروتينية خاصة بالأستيل كولين. يضم كل مستقبل موقعين لتثبيت المبلغ العصبي وقناة ايونية، فهو مستقبل قنوي " الاينوفور " .
- عند تثبت المبلغ العصبي الاستيل كولين على مستقبلاته القنوية في الغشاء بعد مشبكي يؤدي الى انفتاح قناة مرتبطة بالكيمياء تسمح بتدفق شوارد الصوديوم من الشق المشبكي الى هيولى الخلية بعد مشبكية وفق تدرج التركيز. متسببة في زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي.
- تتعلق سعة زوال الاستقطاب بعدد القنوات المرتبطة بالكيمياء المفتوحة خلال زمن معين والتي تتعلق بكمية الاستيل كولين المحررة في الشق المشبكي.
- يفقد الاستيل كولين فعاليته عن طريق الاماهة الانزيمية بتدخل انزيم الاستيل كولين استيراز الذي يفككه الى استيل + كولين. مما يسمح بوقف اشارة التنبيه.

حل الوضعية المشكلة (2)

المشكلة: كيف يتم الانتقال من نمط تشفير كهربائي في الغشاء قبل مشبكي الى نمط تشفير كيميائي على مستوى الشق المشبكي؟

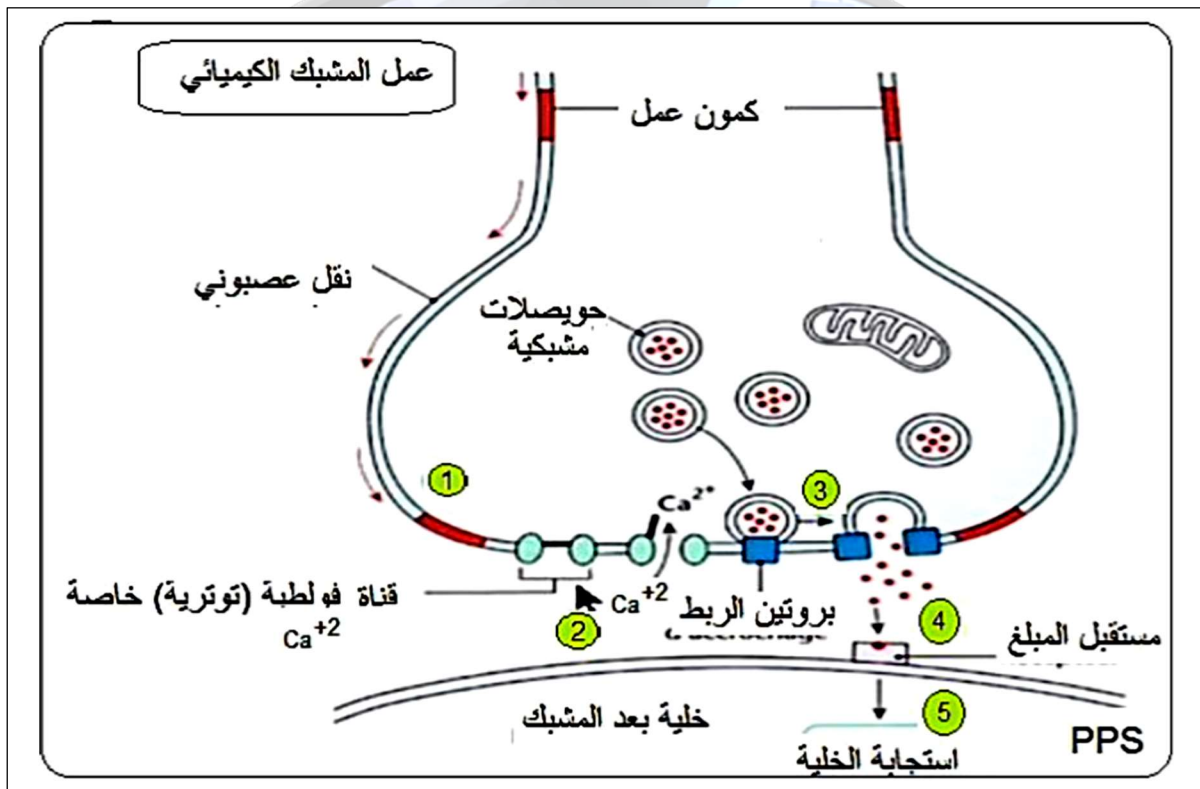
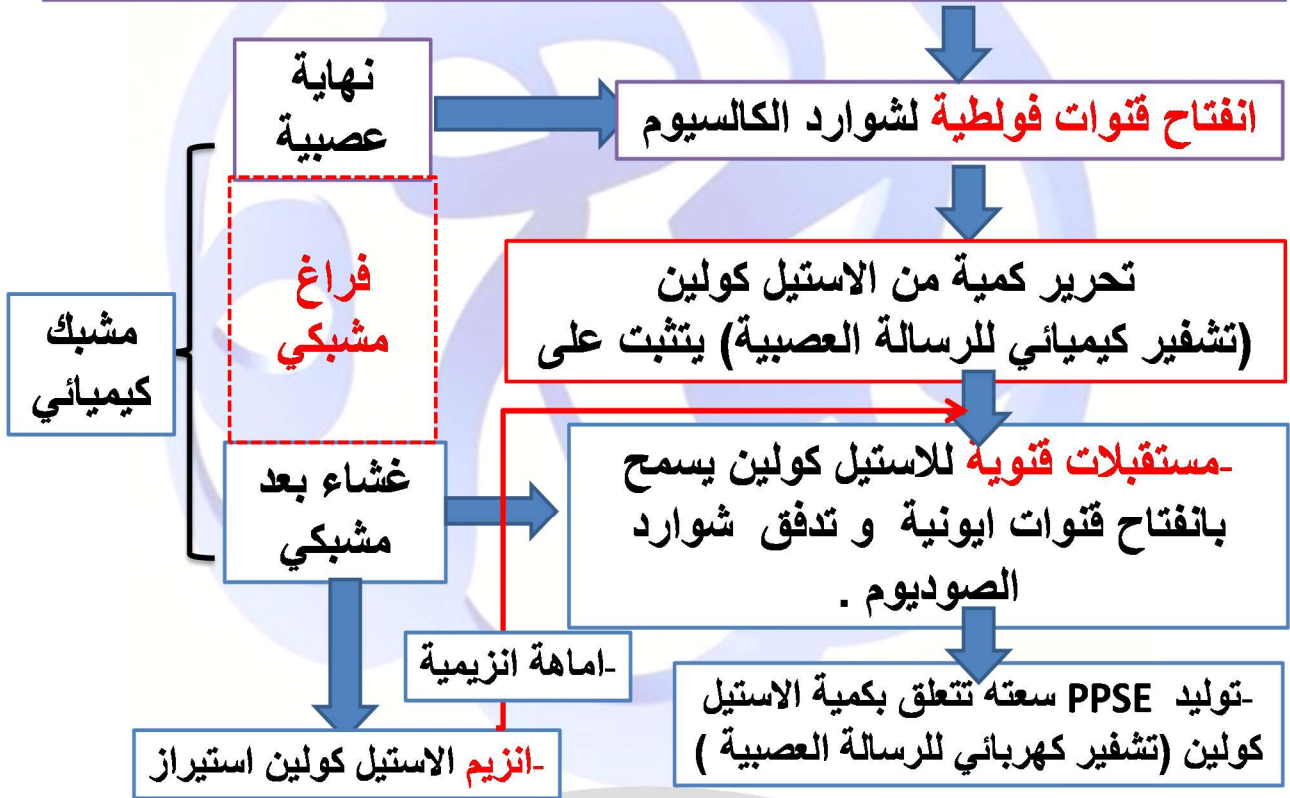
البحث والتقصي:

تحليل نتائج قياس كمية شوارد الكالسيوم في هيولى النهاية العصبية بدلالة تواتر كمونات العمل في الغشاء قلا مشبكي: في حالة الراحة (غياب كمون العمل) نسجل انعدام شوارد كالسيوم مفلورة في النهاية العصبية. في حالة توليد كمون عمل واحد في الغشاء قبل مشبكي نسجل تزايد شوارد الكالسيوم في الهيولى. في حالة توليد كموني عمل متواترين يزداد تركيز شوارد الكالسيوم إثر كل كمون عمل. نستنتج: ان وصول كمون العمل الى النهاية العصبية يؤدي الى تدفق شوارد الكالسيوم الى الهيولى تركيزها في الهيولى يتعلق بتواتر كمونات العمل في الغشاء قبل مشبكي.

- وصول كمونات العمل المتواترة (رسائل عصبية مشفرة كهربائيا) إلى النهاية العصبية يؤدي الى انفتاح عدد معين من القنوات الفولطية التي تسمح بتدفق كمية من شوارد الكالسيوم الى الهيولى.
- تحرض شوارد الكالسيوم هجرة الحويصلات المشبكية نحو الغشاء والتحامها معه لتحرير كمية من المبلغ العصبي عن طريق الاطراح الخلوي.
- وعليه فان شوارد الكالسيوم هي المسؤولة عن الانتقال من تشفير الرسالة العصبية كهربائيا الى تشفيرها كيميائيا.
- تتعلق سعة الـ PPSE في الغشاء بعد مشبكي (تشفير كهربائي) بكمية المبلغ العصبي المحررة في الشق المشبكي (تشفير كيميائي) والتي بدورها تتعلق بعدد كمونات العمل المتواترة التي تصل الى النهاية العصبية (تشفير كهربائي)

حوصلة دور البروتين في النقل العصبي

وصول كمونات العمل الى النهاية العصبية (تشفير كهربائي للرسالة العصبية)



أفكار تبني عليها التمارين في النقل المشبكي

وثائق توضيحية لبنية مستقبل الاستيل كولين

Activation التنبيه

$2 \text{ Ach} \rightarrow 2 \alpha$ → انفتاح القناة المرتبطة بالكيمياء

$10\,000 \text{ Na}^+ / 0.5 \text{ s}$ سرعة تدفق شوارد الصوديوم

Désensibilisation وقف إشارة التنبيه

Ach rapidement dissociée

AchE الارتباط السريع مع الإنزيم الاماهة

Phosphorylation → fermeture

انغلاق القناة

(a) موقع تثبيت الاستيل كولين

Acetylcholine binding site

قناة ايونية Pore

بنية المستقبل

5 تحت وحدات

pentamérique : $2\alpha, \beta, \delta, \gamma$ ou ϵ

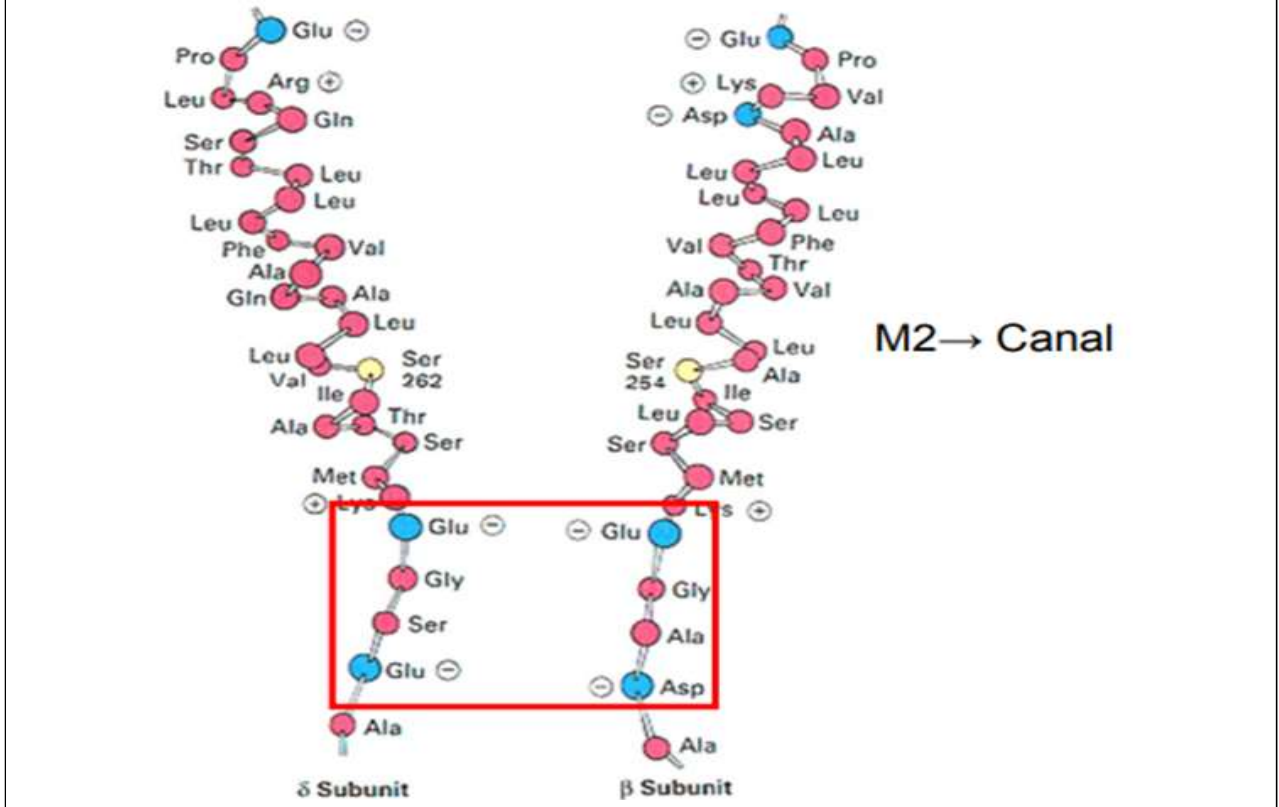
Monomère : 4 hélices α (M1-M4)

كل تحت وحدة تضم اربع بنيات حلزونية

M1.M2.M3.M4 تخترق الغشاء

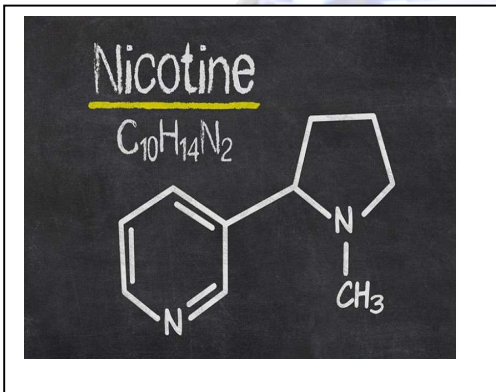
M2 لتحت وحدتي الفا يشاركان في انفتاح و انغلاق القناة.

تسلسل الاحماض الامينية في البنية الحلزونية M2



الفكرة (1) / متى نقول ان مستقبل الاستيل كولين مستقبل نيكوتيني؟

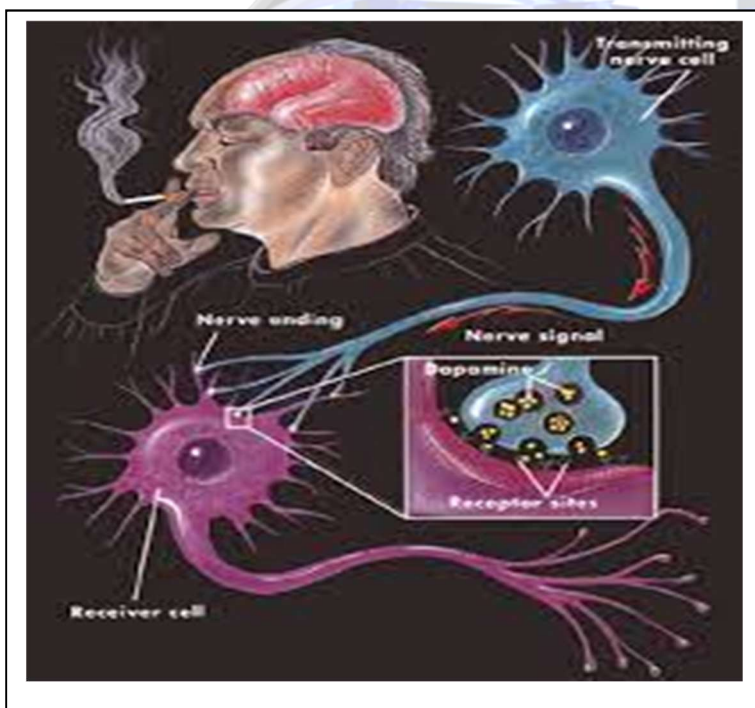
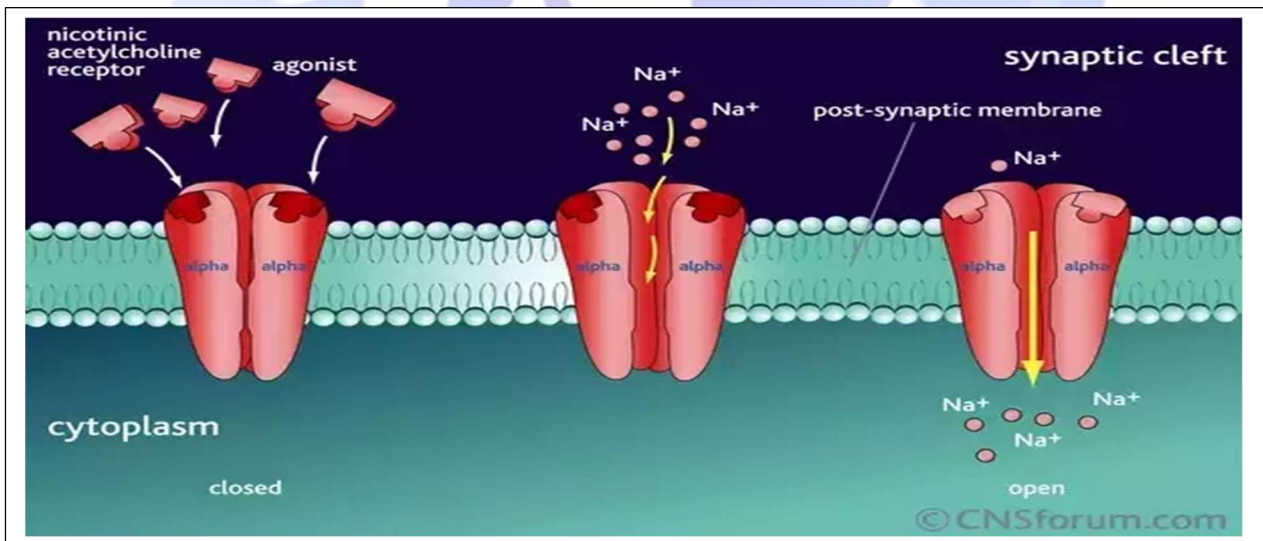
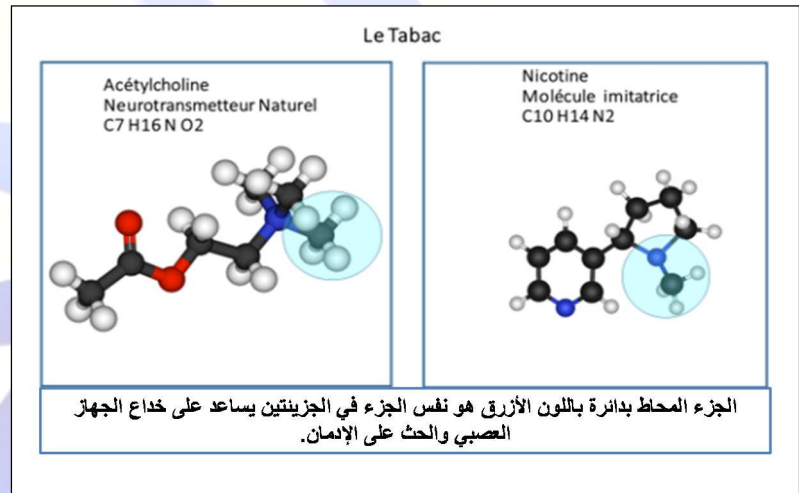
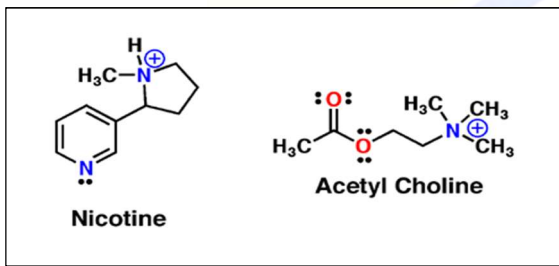
المستقبل النيكوتيني هو مستقبل قنوي لشوارد الصوديوم. (المستقبل الذي تناولناه في الدرس)



النيكوتين مركب عضوي شبه قلوي وسام. يوجد في الطبيعة في جميع أجزاء نبات التبغ، مع تركيز أكبر في الأوراق. يشكل من 0.3 إلى 5% من الوزن الجاف للنبات، والتركيبة الحيوي له يتم في الجذور، ويجمع في الأوراق.

يوجد النيكوتين كذلك، إلى جانب التبغ، في الطماطم، البطاطا والفلفل الاخضر، والبادنجان وغيرها. كما أنه يوجد أيضاً في أوراق نبات الكوكا. تستخدم النباتات وخاصة التبغ النيكوتين كوسيلة للدفاع عن نفسها ضد الحشرات.

التركيب الجزيئي للنيكوتين قريب جدا من تركيب الاستيل كولين، لذلك للنيكوتين القدرة على الارتباط بالمستقبلات بعد المشبكية الخاصة بالأسيتيل كولين وفتح القنوات المرتبطة بالكيمياء.



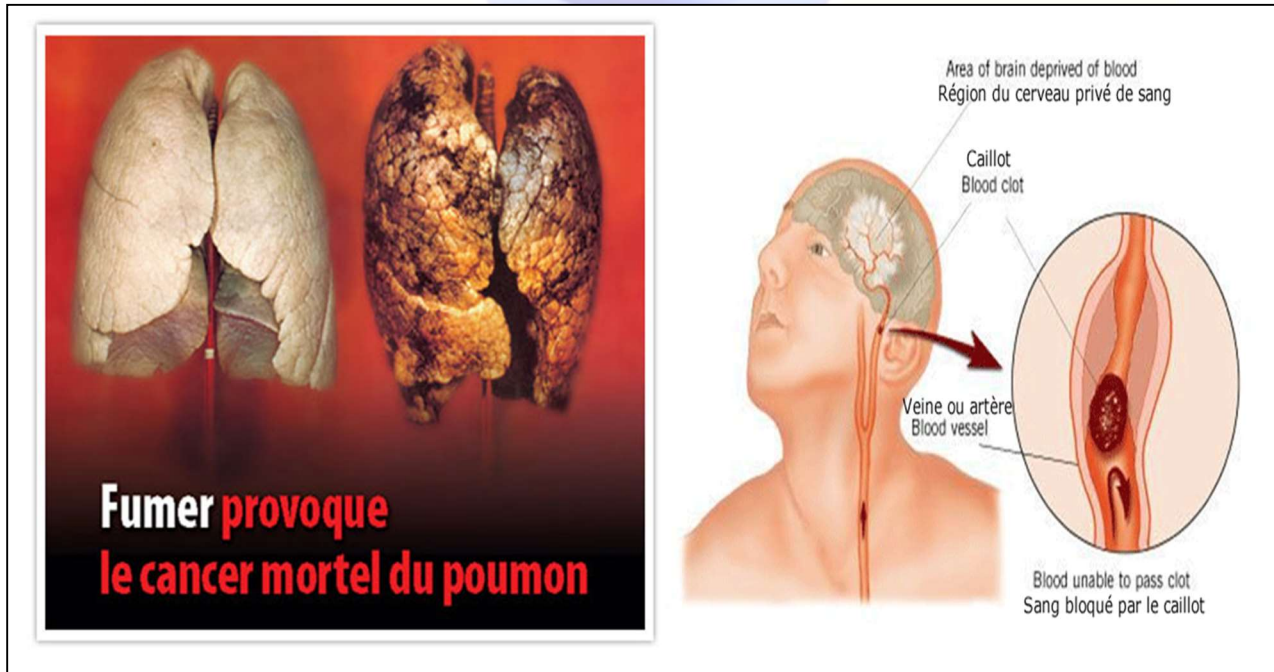
تم العثور على مستقبلات النيكوتين N1 عند الوصلات العصبية العضلية (المشبك العصبي العضلي). كما تم العثور على مستقبلات النيكوتين N2 في الدماغ، بالإضافة إلى الجهاز العصبي اللاإرادي والجهاز السمبثاوي (الودي).
ملاحظة: سنطرق الى تأثير النيكوتين على الدماغ (الإدمان) عند دراسة المخدرات.



النيكوتين مادة سامة لو أخذ بجرعات عالية فإنه يقتل الإنسان، والسبب هو شلل جهاز التنفس لدي الفرد المصاب بهذا النوع من التسمم. المدخن يأخذ عادة جرعات قليلة من النيكوتين والتي يستطيع الجسم أن يتعامل معها على الفور بتكسيرها إلى مركبات أخرى يمكن له التخلص منها وإخراجها خارجه قبل أن تلحق الضرر المميت به. والجرعة الأولى من النيكوتين تجعل الفرد متنبه ومتحفز بينما الجرعات التالية تؤدي إلى السكينة والشعور بالهدوء.

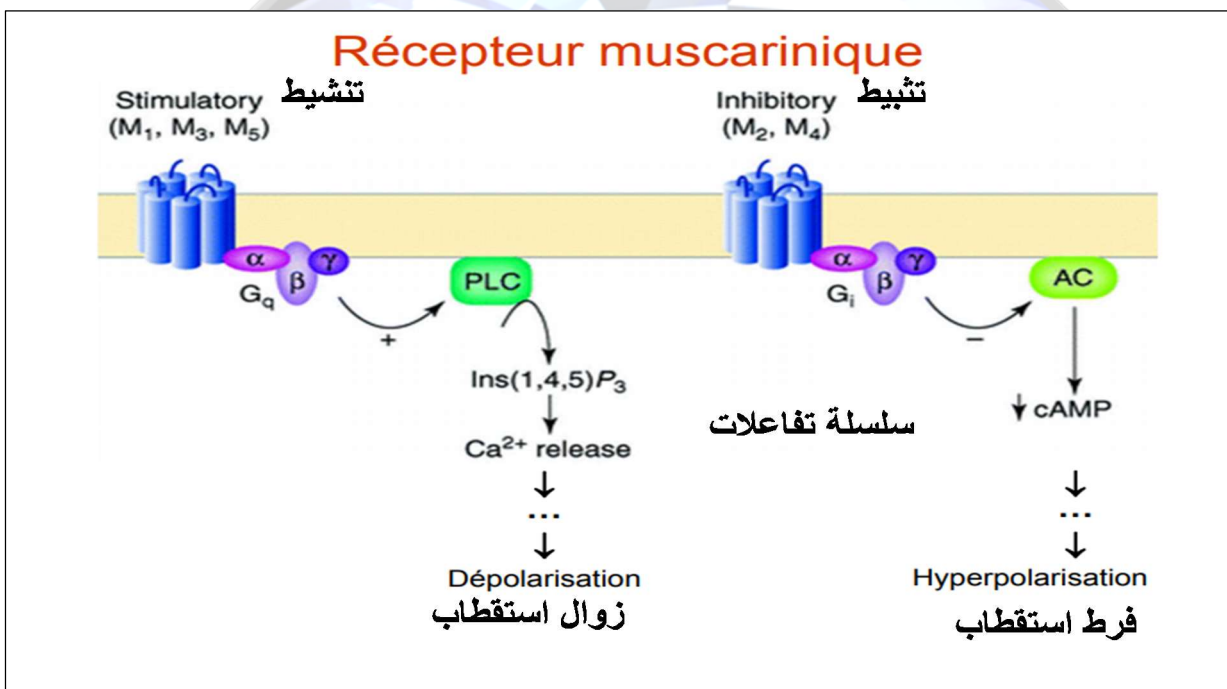
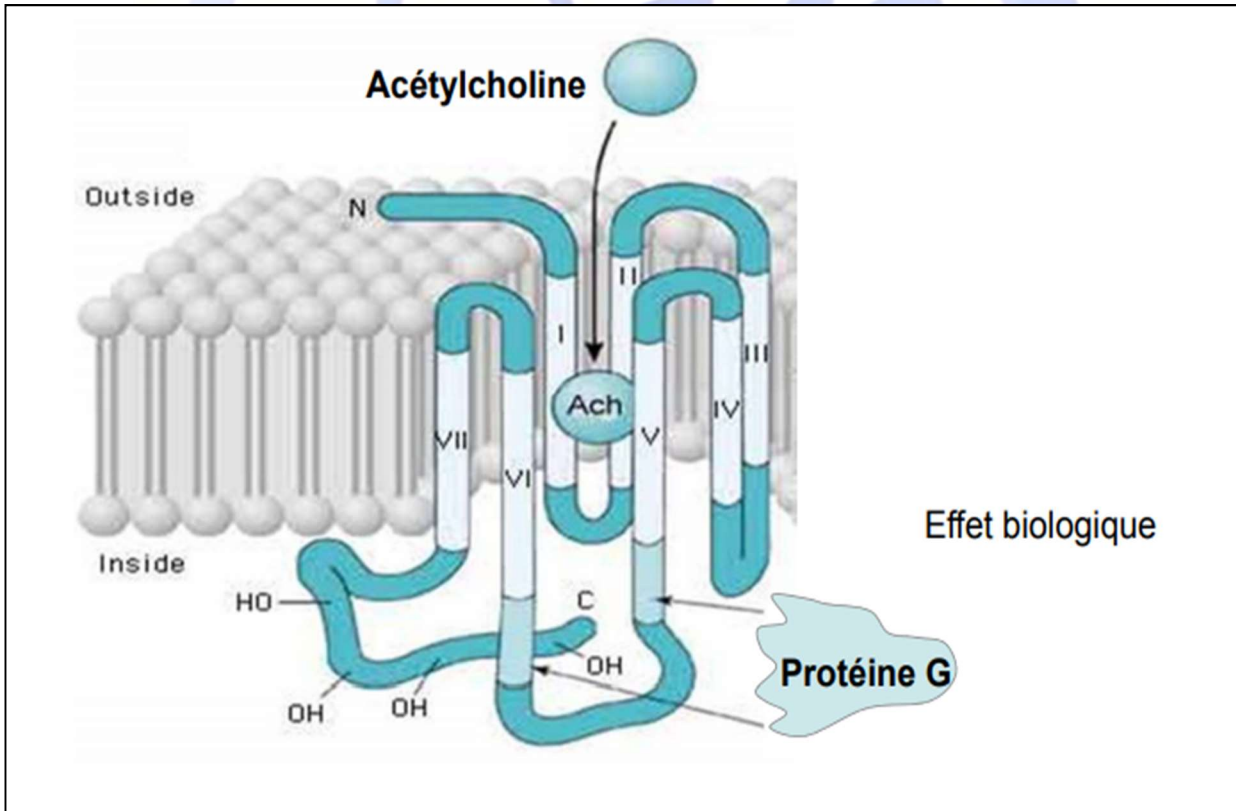
تناول النيكوتين بكميات كبيرة من خلال التدخين يمكن أن يؤدي إلى الشعور بالدوخة وإحساس بالألم في المعدة عند المدخنين المبتدئين أو حتى الذين يدخنون لفترة طويلة من الزمن. كما أن ضربات القلب تزداد بشكل ملحوظ لدي صغار السن من المدخنين بمعدل 3 ضربات زائدة عن المعدل الطبيعي مقارنة بغير المدخنين لنفس السن. والنيكوتين يؤدي إلى تدني درجة حرارة الجسم، كما أنه يقلل من تدفق الدماء إلى الأعضاء الطرفية مثل الساق والقدم.

يتسبب التدخين في امراض خطيرة عديدة أهمها سرطان الرئة، السكتة الدماغية.

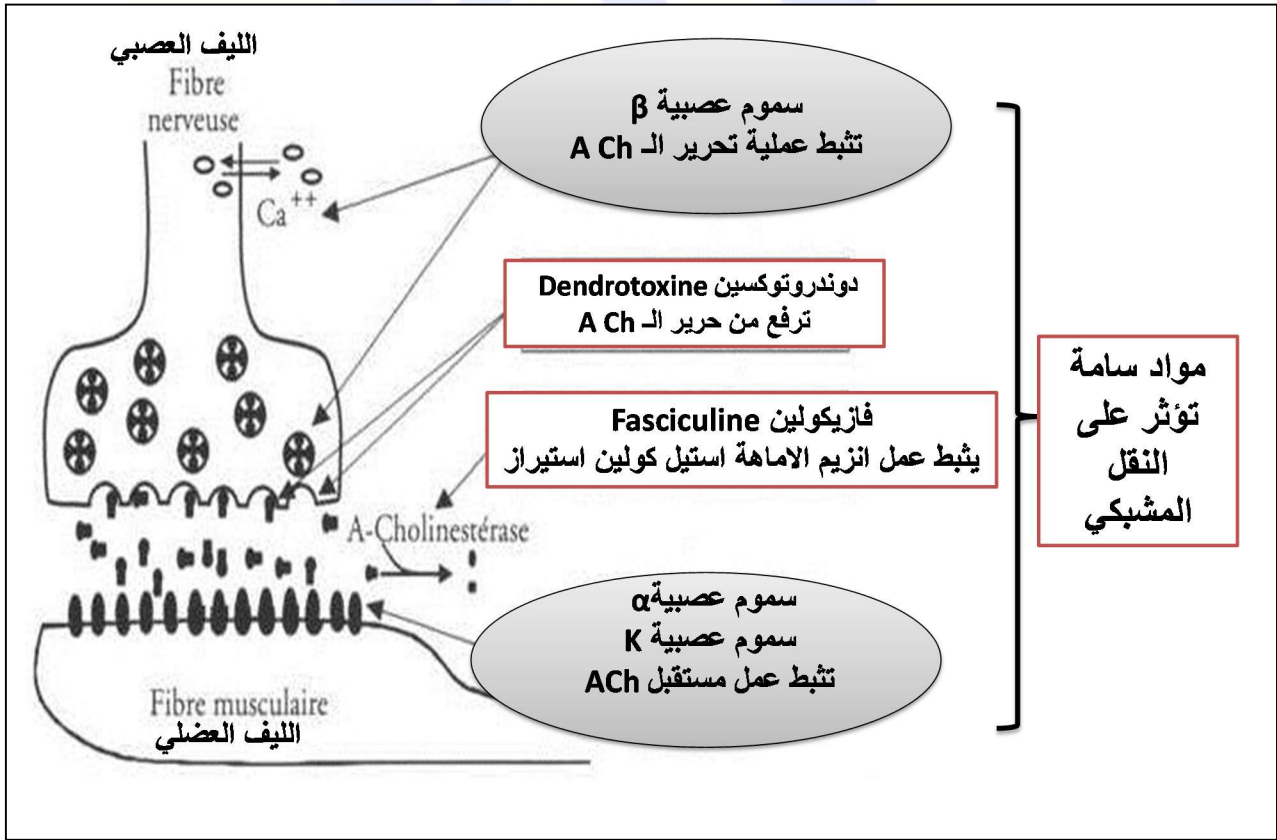


الفكرة (2) / هل كل مستقبلات الاستيل كولين تعمل بنفس الآلية؟

هناك نوع اخر من مستقبلات الأستيل كولين تسمى المسكارينية (M) نسبة الى مادة الميسكارين المستخرجة من فطر أمانيتا موسكاريا. لها آلية عمل مختلفة عن المستقبلات النيكوتينية فبدلاً من أن تضم قناة أيونية للصوديوم، فإنها تعتمد على بروتين G. عندما يرتبط ACh بالمستقبل (غير قنوي) يغير هذا البروتين الخاص شكله، مما يسمح بتنشيط سلسلة من التفاعلات داخل الخلية.



الفكرة (3) / كيف تؤثر المواد السامة على النقل المشبكي؟



- السموم المسببة للشلل قبل المشبكي (سموم بيتا):

34 مادة سامة تسبب الشلل عن طريق منع إفراز الأسيتيل كولين. وهي موجودة في سم العديد من الثعابين من عائلة Elapidae وبعض Viperidae وطريقة عملها أقل شهرة من تلك الخاصة بالسموم العصبية العلاجية.

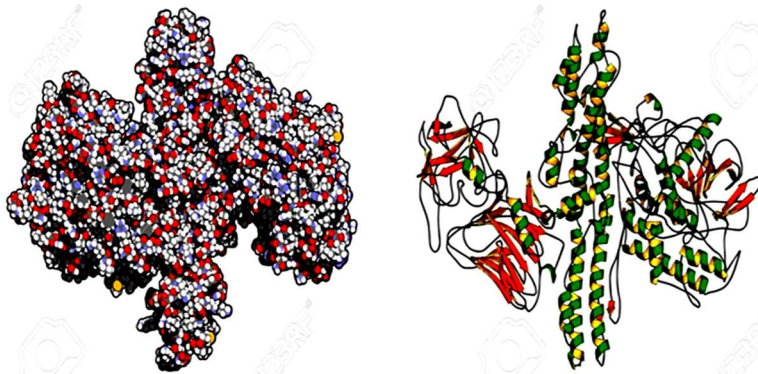


Elapidae

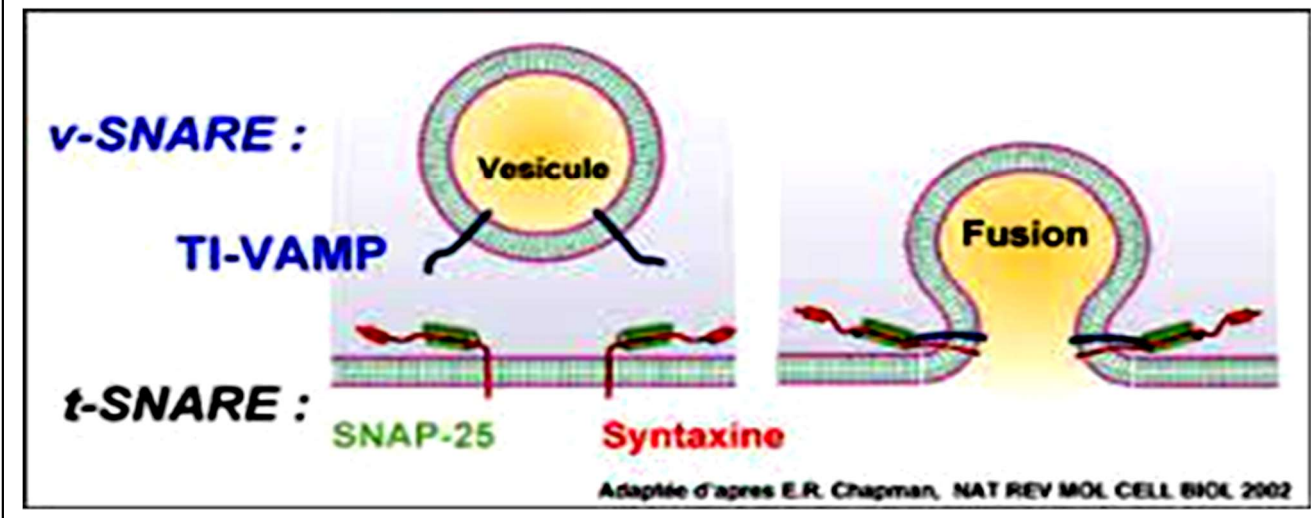


Viperidae.

- توكسين البوتولينوم (أو البوتولينوم) (La toxine botulique (ou (botulinique) هو مادة سامة تفرزها كلوستريديوم البوتولينوم *Clostridium botulinum*، وهي البكتيريا المسؤولة عن التسمم الغذائي (التسمم الغذائي الذي يحدث بشكل عام أثناء استهلاك المواد المحفوظة الفاسدة والمسؤول عن شلل العضلات).
- هذا السم عبارة عن بروتين خصائصه السمية العصبية تجعله أقوى سم معروف (سلاح بيولوجي)، يتأثر بالحرارة ولكنه مقاوم للأحماض والعصائر الهضمية. ويعتبر منتجا علاجيا وجماليا بجرعات منخفضة (يحقن البوتوكس Botox تحت الجلد للتخلص من التجاعيد)
- يثبط توكسين البوتولينوم إفراز الأسيتيل كولين في اللوحة الحركية والجهاز السمبتاوي (الودي). فيسبب الشلل الرخو. Le phénomène de paralysie flasque حيث يعمل على منع اندماج حويصلات الأسيتيل كولين مع غشاء الخلية العصبية من خلال العمل على مركب SNARE، (يسمح هذا الأخير بالاندماج بين الحويصلة والغشاء قبل المشبكي). وهكذا تظل مستقبلات الأسيتيل كولين لخلايا العضلات فارغة ولا تدخل العضلات في التقلص هذا ما يفسر ظاهرة الشلل الرخو التي لوحظت في مرضى التسمم الغذائي.



توكسين البوتولينوم من طبيعة بروتينية (انزيمات بكتيرية)





طفل يبلغ من العمر 14 عامًا مصاب بالتسمم الغذائي. تُظهر الصورة اليسرى إجمالي شلل العين الثنائي مع تدلي الجفون ، بينما تُظهر الصورة اليمنى الحدقتين ثابتتين.



استعمالات البوتوكس (منتج صناعي يحوي جرعات منخفضة من سمو البوتولينوم)



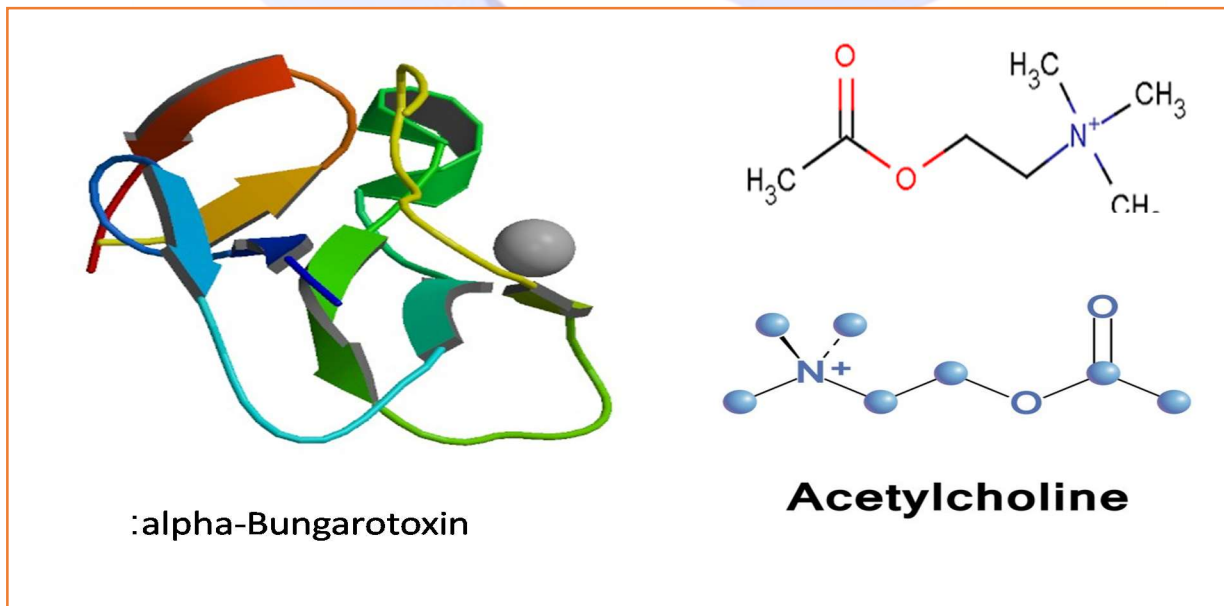
- السموم المسببة للشلل بعد المشيكي (السموم العصبية α):

لها انجذاب أكبر لمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية الموجودة في الألواح العصبية الحركية المحيطة مقارنة بالآخرى. 27 من السموم العصبية القصيرة والطويلة لها طريقة عمل متطابقة. نفس موقع ارتباطها على المستقبل الكولينى للألواح العصبية الحركية للألياف العضلية المخططة (العضلات الهيكلية = عضلات الحركة) ما يؤدي إلى إغلاق القناة الأيونية. يتم بعد ذلك سد النبضات العصبية مما يتسبب في شلل عضلي رخو. الرابطة القوية بين السم العصبى ومستقبله تفسر استمرار الشلل والصعوبة التي تتم مواجهتها عادةً في تحريك السم العصبى من المستقبل.

الفا بينغاروتوكسين: مضاد تنافسي لمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية في اللوحة الحركية. يرتبط بشكل لا رجعة فيه بنفس موقع أستيل كولين وبالتالي يمنع عمل هذا الأخير، مما يؤدي إلى شلل عضلي عام يؤدي إلى توقف التنفس القاتل.

تعمل α -BTX أيضاً كمضاد لمستقبلات النيكوتين في الدماغ، والتي تتيح العديد من التطبيقات البحثية في علم الأعصاب.

α -BTX متعدد بيتيدي يتكون من 74 حمضا أمينيا.



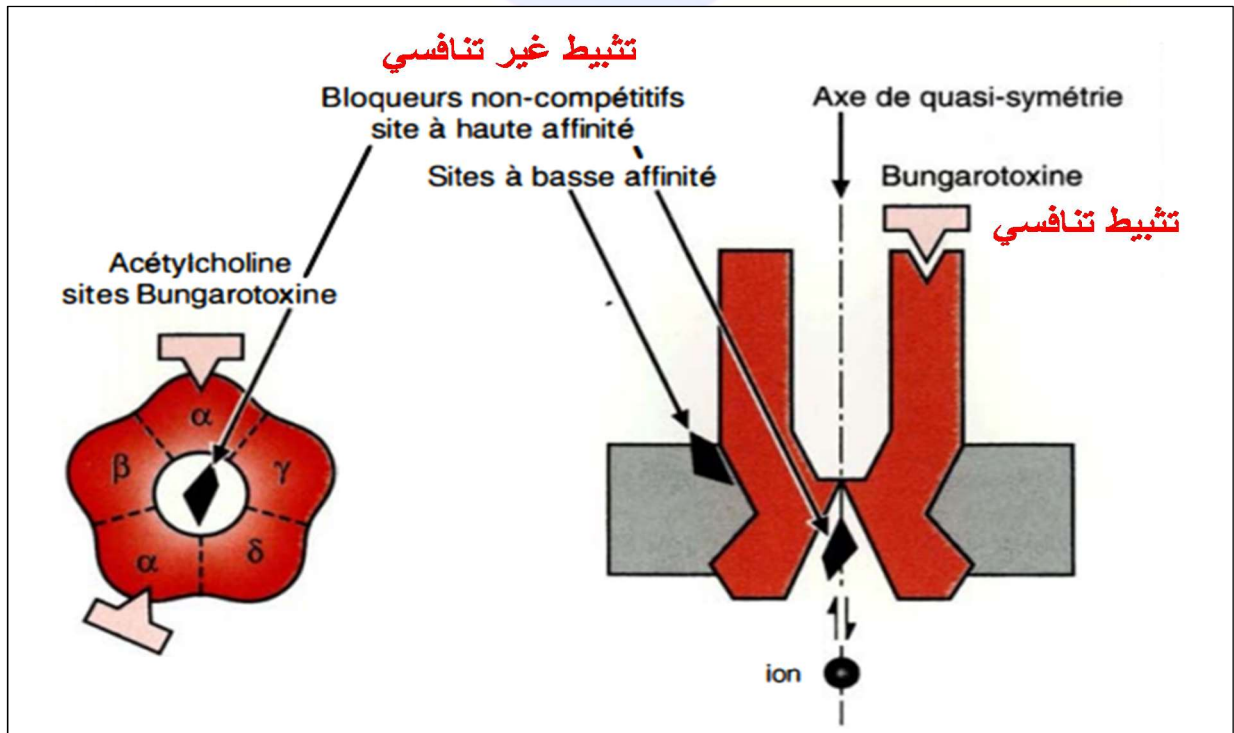
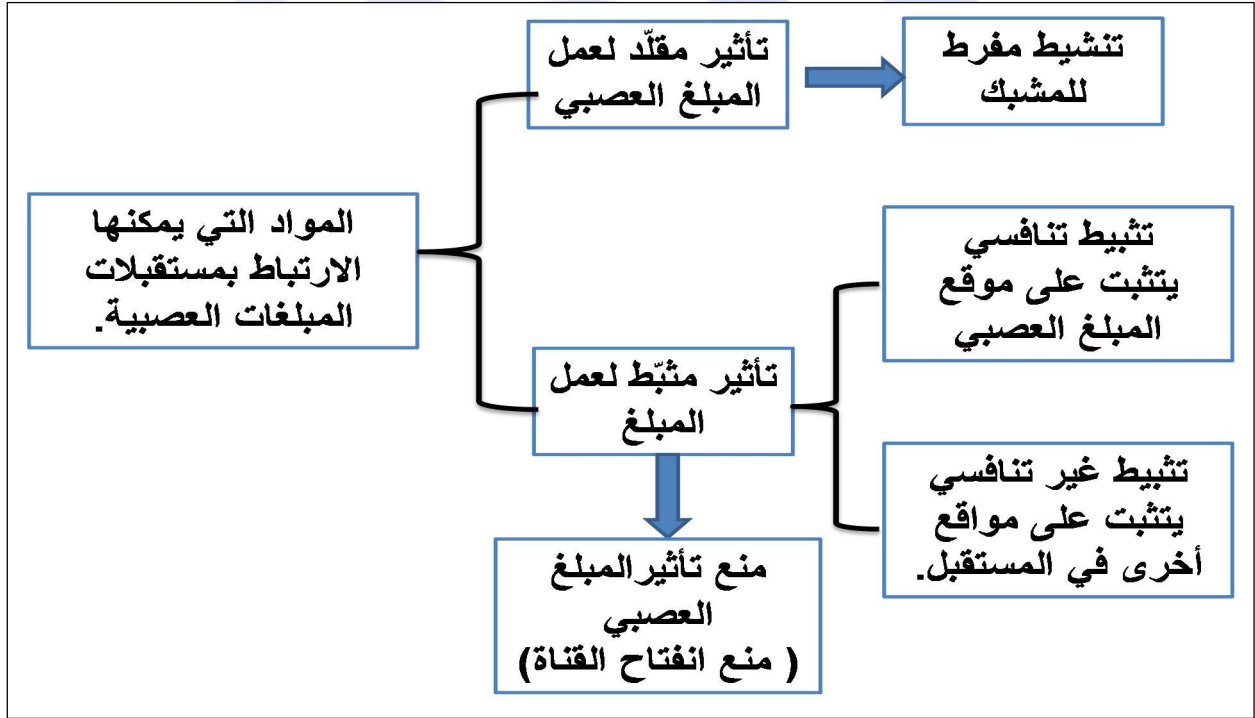
السموم

العصبية: K:

على عكس السموم العصبية α ، لها ألفة عالية جدًا للخلايا قرب ودية (العقد الهدبية) والخلايا الودية (العقد القطنية) les cellules des ganglions parasymphathiques (ganglions ciliaires) et symphathiques (ganglions lombaires). كما أن الارتباط بمستقبلات النيكوتين المركزية (العقدة العنقية، العقدة الشبكية، المخيخ، الجسم المخطط) قوي جدًا، على الرغم من أنه أقل وضوحًا. تؤكد هذه الانتقائية أن هناك عدة أنواع من مستقبلات النيكوتين،

ينتج عن عمل السموم العصبية K انسداد في المخيخ (التنسيق الحركي والتوازن والاتجاه)، والقشرة، وخاصة في قشرة الفص الجبهي (المهارات الحركية) ، والوظائف البصرية.

عموما يتم تصنيف المواد التي يمكن ان ترتبط بمستقبلات المبلغات العصبية حسب المخطط التالي:



في النقل العنبري البرونزي من حيا الديوانية



التمرين الأول: تمرين على شكل وضعية ادماجية يترك فيها حرية استغلال الوثائق للتلميذ وتركيب الحل بشكل متناسق.

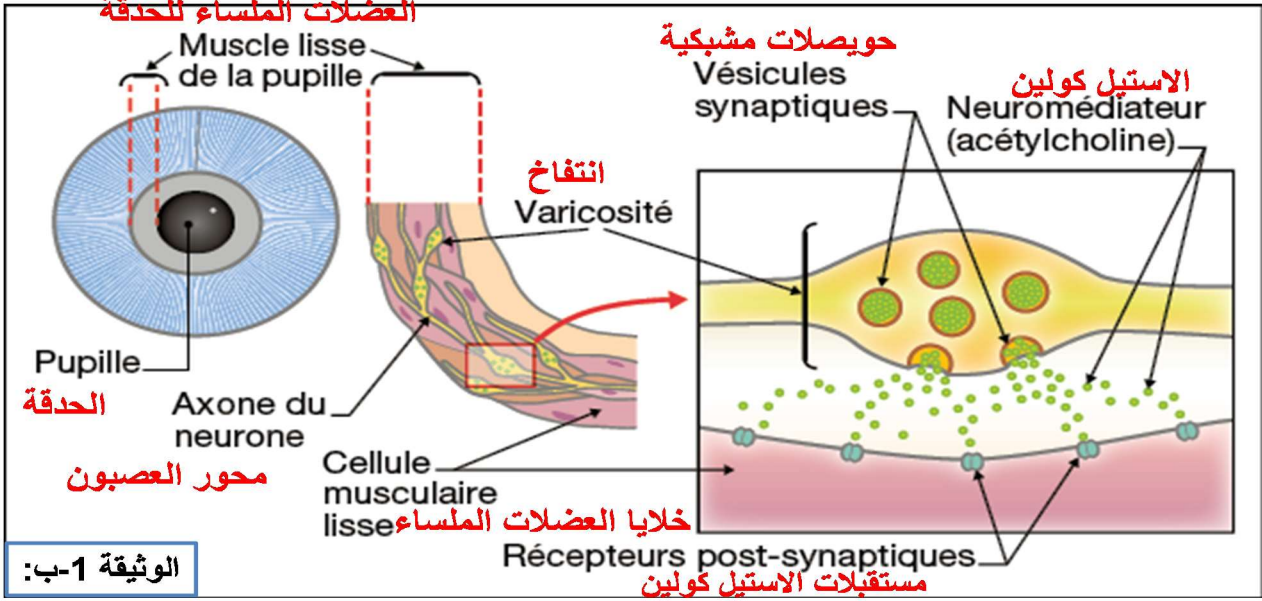


- يستخدم أطباء العيون قطرات العين مثل "قطرات الأتروبين" للسماح بفحص العين من الداخل عن طريق فتح الحدقة بالكامل على الرغم من وجود ضوء قوي.
- باستغلال الوثائق برّر استخدام "قطرات الأتروبين ATROPINE" للعين من قبل أطباء العيون والتي تسبب في فتح الحدقة (البؤبؤ) بالكامل على الرغم من الإضاءة القوية.

الاسناد :

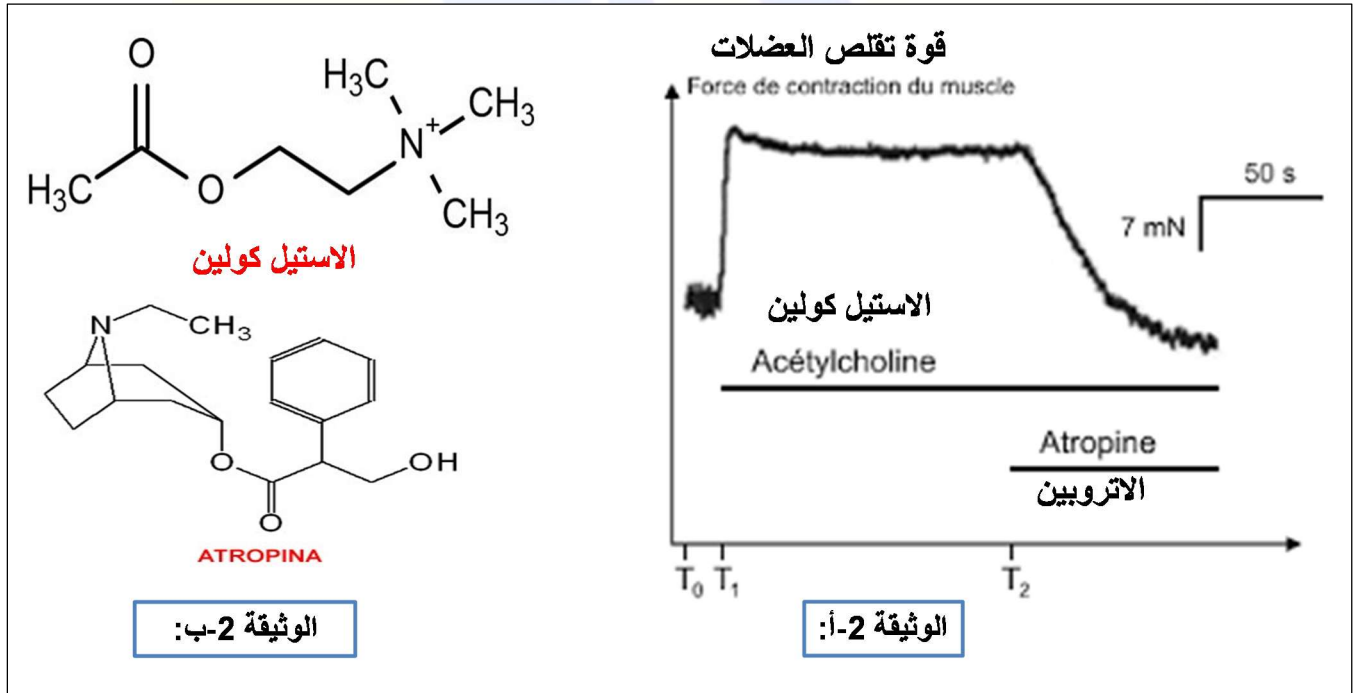
	
Œil éclairé العين مع إضاءة قوية Muscle lisse de la pupille contracté	Œil à l'obscurité العين في الظلام Muscle lisse de la pupille relâché
عضلة الملساء للحدقة في حالة تقلص	العضلة الملساء للحدقة في حالة استرخاء

الوثيقة 1-أ :



العضلات الملساء للحدقة
Muscle lisse de la pupille
Pupille
الحدقة
محور العصبون
Axone du neurone
انتفاخ
Varicosité
Cellule musculaire lisse
خلايا العضلات الملساء
Récepteurs post-synaptiques
مستقبلات الأستيل كولين
حويصلات مشبكية
Vésicules synaptiques
Neurömédiateur (acétylcholine)
الاستيل كولين

الوثيقة 1-ب :



التمرين الثاني: (7 ن) تجنيد الموارد المعرفية والمنهجية في ممارسة الاستدلال العلمي.

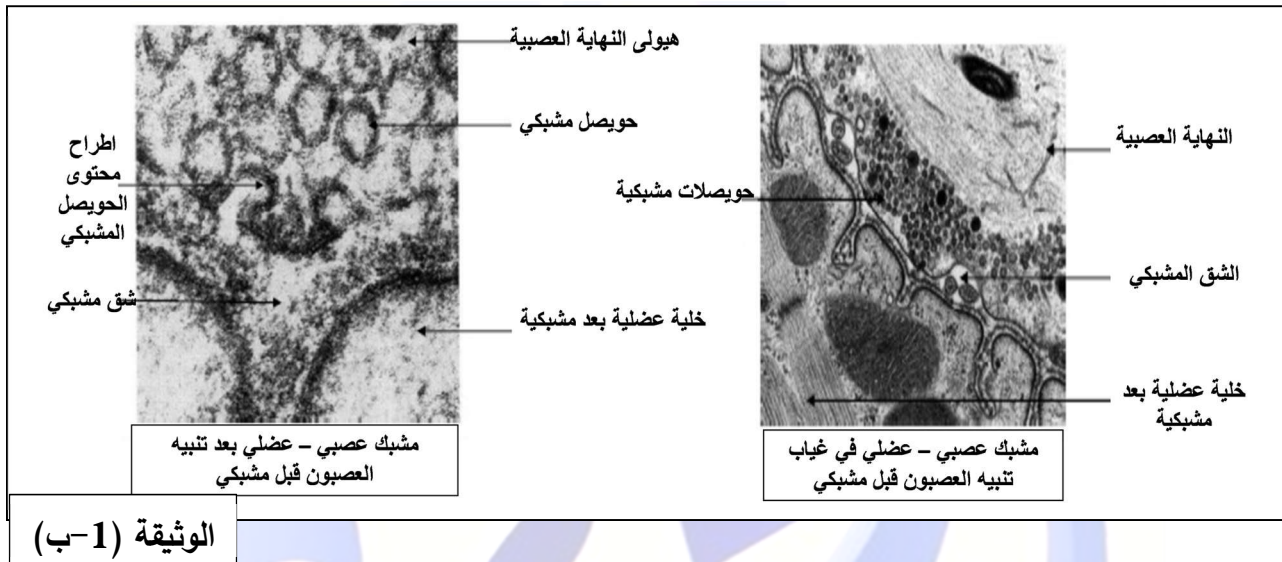
تسبب سموم البوتولينوم Les toxines botuliques مرضًا خطيرًا ومميتًا يسمى botulisme. ومع ذلك، يتم استخدامها على نطاق واسع من قبل الأشخاص الراغبين في محو آثار الشيخوخة عن طريق إجراء حقن البوتوكس® Botox بانتظام. نريد في هذه الدراسة فهم مصدر والية تأثير هذه السموم.

الجزء الأول: الامراض الناتجة عن السموم عديدة وأخطرها التسمم الغذائي.

تمثل الوثيقة (1) نصا يشرح خصائص مرض البوتيليزم وصور بالمجهر الالكتروني لمنطقة تأثير السموم.

- يعتبر البوتيليزم مرضًا نادرًا وخطيرًا تسببه السموم العصبية البكتيرية التي تسمى سموم البوتولينوم toxins botuliques التي تنتجها بكتيريا تنتمي إلى جنس كلوستريديوم Clostridium. ينتقل التسمم بشكل أساسي عن طريق الغذاء حيث تتكاثر البكتيريا وتنتج سمومًا في الأطعمة التي لم يتم طهيها جيدًا.
- غالبًا ما تتكاثر هذه البكتيريا في الأطعمة التي لم تخضع لعملية حفظ شاملة: الأسماك أو منتجات اللحوم المخمرة أو المملحة أو المدخنة، والمعلبات محلية الصنع التي لا يتم تعقيمها بشكل كافٍ. في بعض الأحيان يتم تضمين المنتجات التجارية أيضًا. يصيب المرض جميع العضلات. يبدأ بضعف في الرقبة والذراعين (شلل رخو)، قبل أن يؤثر على عضلات الجهاز التنفسي وعضلات الجزء السفلي من الجسم. يمكن للشلل أن يجعل التنفس صعبًا ويسبب الوفاة.

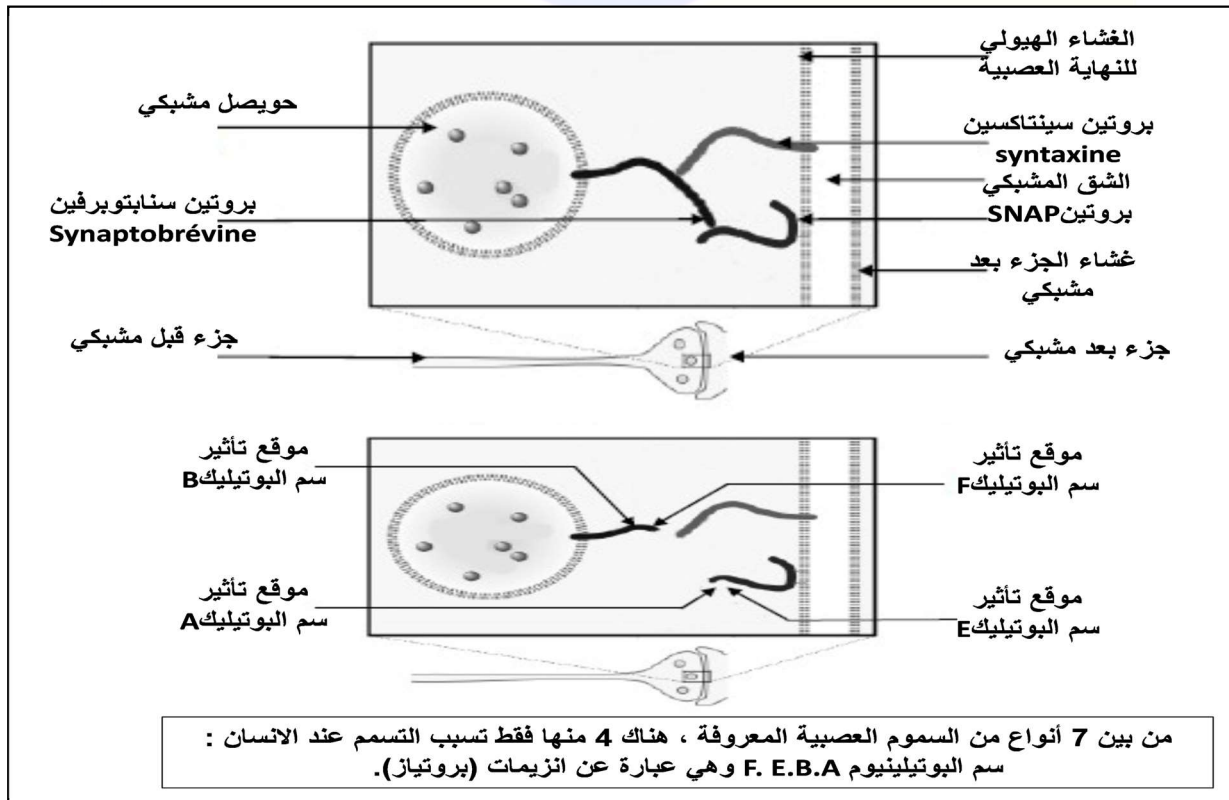
الوثيقة (1-أ)



1- استخرج من النص (الوثيقة 1-أ) مصدر المرض (البوتيليزم) ونتائجه.

2- بيّنت الأبحاث العلمية في مجال تأثير السموم العصبية أن سموم البوتيلينيوم تؤثر على البنية الموضحة في الوثيقة (1-ب). حدّد الموقعين الأساسيين المحتملين لتأثر هذه السموم ونتيجة هذا التأثير.

الجزء الثاني: للتعرف على موقع تأثير السموم العصبية وتحديد بدقة وتفسير سبب استعمالها كأداة علاجية في التجميل ندرس الوثيقة(2):



الوثيقة (2-أ)

- يحتوي البوتوكس® (منتج صيدلاني) على توكسين البوتولينوم من النوع A كجزيء بروتين منقى. حيث تحتوي كل قنينة من البوتوكس على كمية صغيرة من توكسين البوتولينوم.
- الاستعمالات الشائعة للبوتوكس®:
- يؤدي الانكماش المستمر لعضلات الوجه إلى اكتسابها بمرور الوقت فرط التوتر، والذي يؤدي، إلى جانب فقدان مرونة الجلد، إلى تكوين خطوط تعبير توجد بشكل رئيسي في الجزء العلوي من الوجه: تجاعيد الجبهة وتجاعيد حول العين. البوتوكس يمحو التجاعيد حيث يتكون العلاج من سلسلة من الحقن بإبرة دقيقة في العضلات المسؤولة عن خطوط التعبير.



قبل العلاج بالبوتوكس.

بعد العلاج بالبوتوكس.

الاستعمالات الأخرى:

- علاج تشنج الجفن (الضرب غير المنضبط للجفون) أو خلل التوتر العضلي العنقي (تقلصات العضلات لا إراديا في الرقبة).
- المرضى الذين يعانون من سلس البول * من أصل عصبي، مما يتسبب في تقلصات لا إرادية في عضلات المثانة، يمكن علاجها بالحقن المستهدفة من البوتوكس.

1- باستغلال الوثيقة (2) وضح كيف تتسبب السموم العصبية البكتيرية في مرض البوتيليزم وكيف استغل الباحثون هذه الخاصية لأغراض جمالية و / أو علاجية.

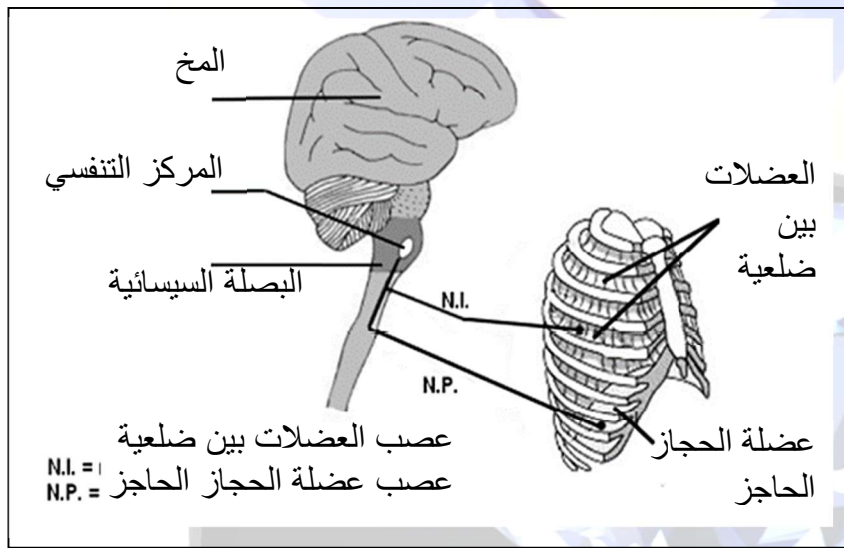
التمرين الثاني (7ن) تجنيد الموارد المعرفية والمنهجية لممارسة الاستدلال العلمي من أجل حل مشكل.

في بعض قبائل أمريكا الجنوبية، يقوم الصيادون بطلاء سهامهم بمادة الكورار. curare ، وهي مادة مستخرجة من أنواع معينة من أشجار lianas ، إذا كانت كمية الكورار كافية، يمكن أن تؤدي هذه السهام إلى الموت. فما الهدف من طلي السهام بالكورار؟

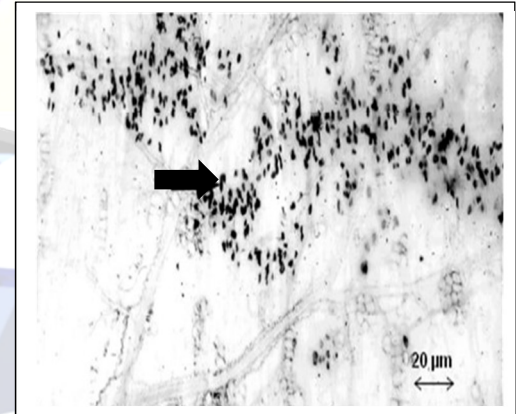
الجزء الأول:

تتحقق حركات التهوية الرئوية للفرد من خلال نشاط عضلات الجهاز التنفسي (الحجاب الحاجز والعضلات بين ضلعية). حيث يتم التحكم في تقلص هذه العضلات من خلال مركز عصبي يقع في البصلة السيسائية والأعصاب التنفسية (عصب العضلات بين ضلعية N.I. والعصب الحجابي N.P) التي تتكون من الياف عصبية تنقل رسائل عصبية حركية إلى عضلات الجهاز التنفسي. (الوثيقة 1-أ).

تكشف طريقة التلوين النوعي عن وجود نواقل عصبية مثل الأستيل كولين (وبالتالي مواقع المشابك العصبية العضلية) في شكل نقاط داكنة (مثل تلك المشار إليها بالسهم في الوثيقة 1-ب). حيث يمكن الحصول على نتائج مماثلة على قطع من العضلات بين ضلعية.



الوثيقة (1-أ)

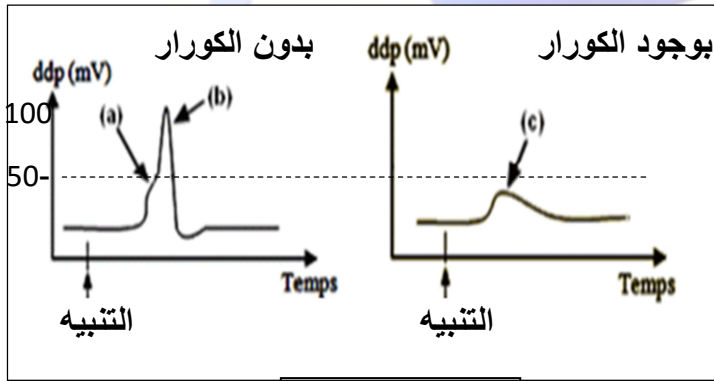


الوثيقة (1-ب)

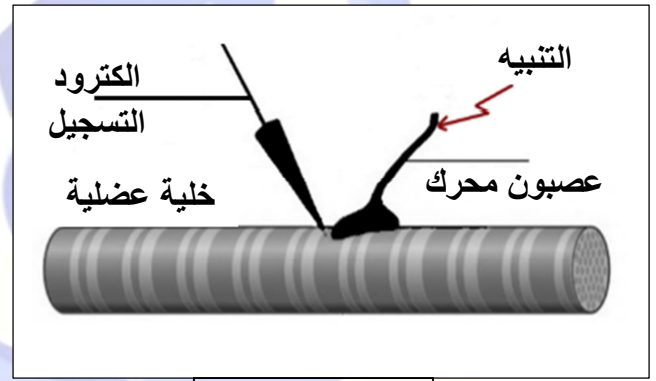
1- باستغلال الوثيقة (1) ومعارفك حدّد دور مختلف البروتينات المتدخلة في نقل الرسالة العصبية من المركز التنفسي إلى العضلات بين ضلعية ما يؤدي إلى تقلصها.

الجزء الثاني: في منتصف القرن العشرين، درس عالم الفيزياء الحيوية برنارد كاتز Bernard Katz عمل المشبك العصبي العضلي. باستعمال التركيب التجريبي الموضح في الرسم التخطيطي (الوثيقة 2-أ) حيث قام بتسجيل النشاط الكهربائي للخلية العضلية بعد تنبيه العصبون المحرك في غياب مادة الكورار وبعد حقن كمية منها في الشق المشبكي. ولاحظ تقلص العضلة في غياب الكورار وعدم تقلصها في وجوده. (الوثيقة 2-ب).

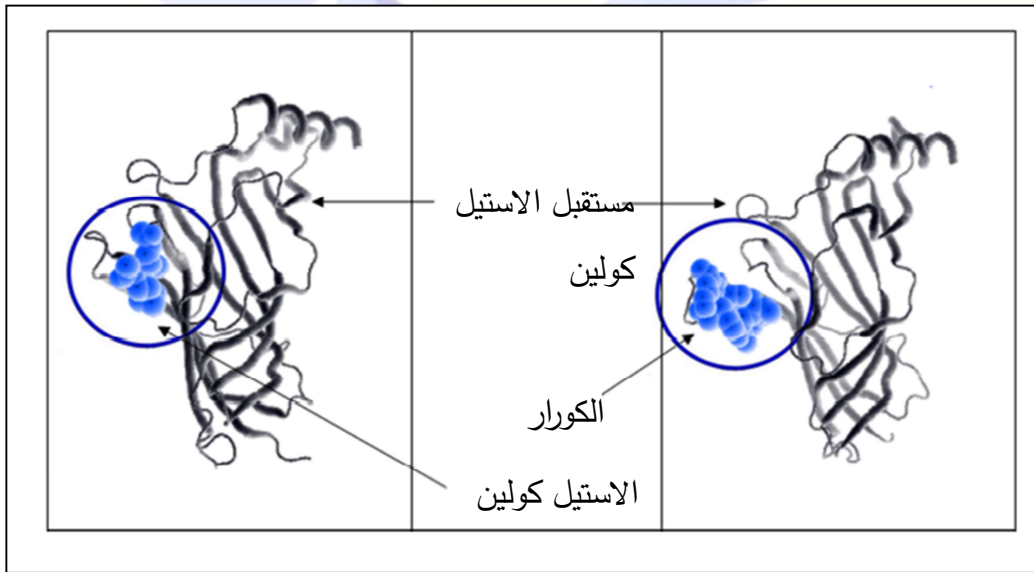
- من جهة أخرى مكن استعمال برنامج راسنوب من الحصول على صور تبرز نتائج التفاعلات الجزيئية بين مستقبلات الأسيتيل كولين المحددة في الخلية العضلية، الأسيتيل كولين والكورار الوثيقة (2-ج).



الوثيقة (2-ب)



الوثيقة (2-أ)



الوثيقة (2-ج)

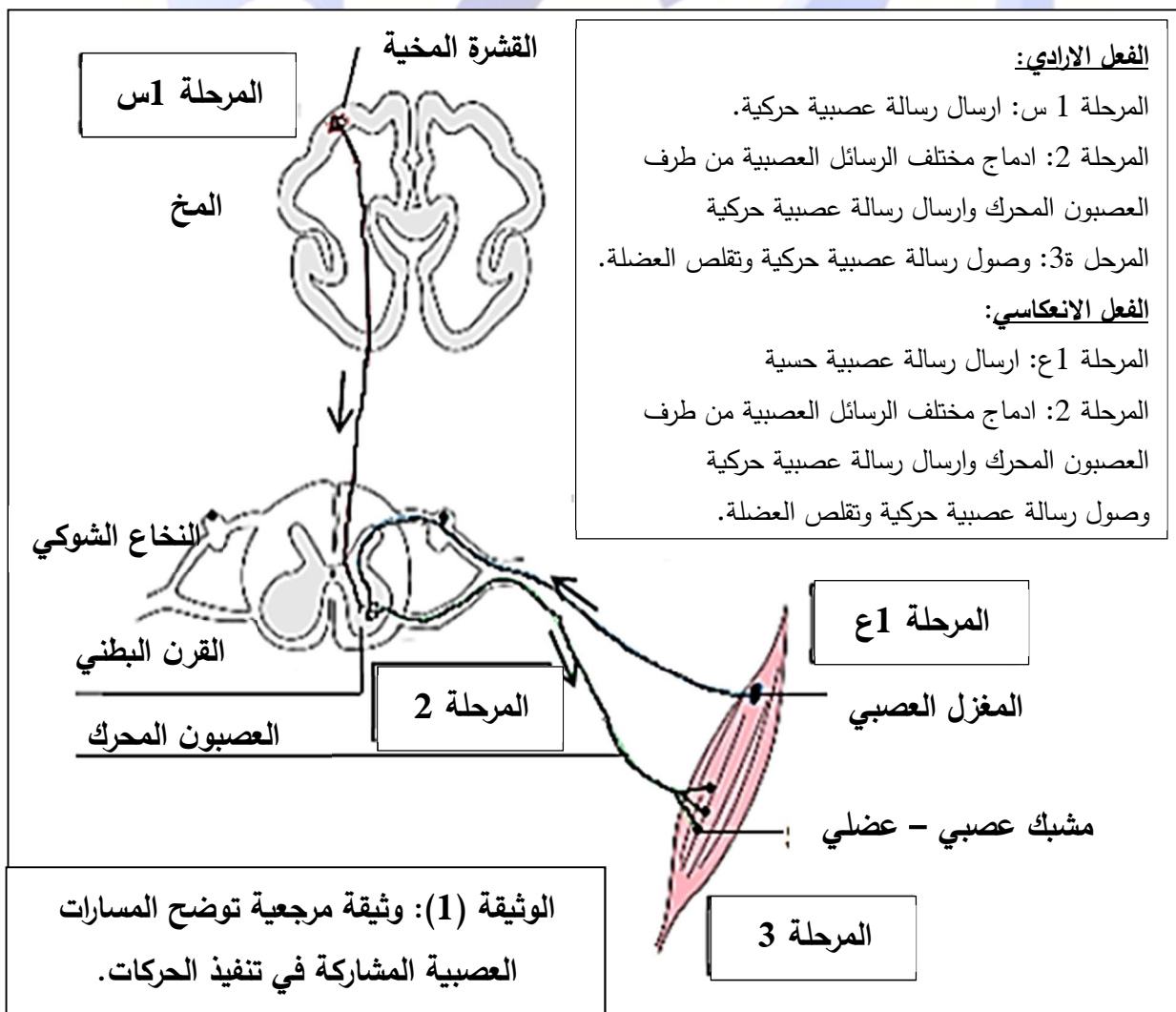
ملاحظة: مدة التفاعل بين الكورار ومستقبلات الاستيل كولين طويلة يمكن ان تدوم لعدة عشرات من الدقائق. تعتمد هذه المدة على كمية الجزيء المحقون.

- 1- باستغلال أشكال الوثيقة (2) وضح كيف تتسبب الإصابة بسهام الصايدين المطلية بالكورار في الموت.
- 2- انجز رسما تخطيطيا يوضح آلية تأثير مادة الكورار.

التمرين الرابع: (8 نقاط). ممارسة الاستدلال العلمي ضمن مسعى علمي.

التصلب الجانبي الضموري La sclérose latérale amyotrophique SLA مرض يبدأ في مرحلة البلوغ. يتميز بضعف تدريجي للإنسان وشلل عضلي متعدد. يبدو أن هناك طفرة في المورثة FUS متدخلة في بعض أشكال هذا المرض. من خلال هذه الدراسة نريد فهم سبب الشلل العضلي.

الجزء الأول: تم العثور على مورثة FUS في الفئران، وتحديد موقع بروتين FUS في النخاع الشوكي. حيث تظهر على الفئران المصابة بالآليل الطافر لهذه المورثة مشاكل حركية مماثلة لتلك التي تظهر في مرضى التصلب الجانبي الضموري عند الإنسان.

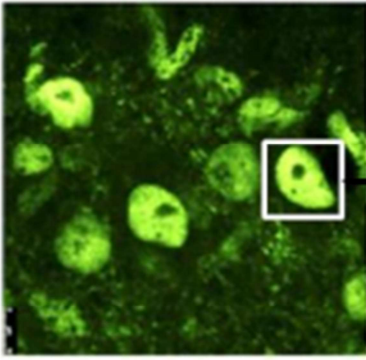
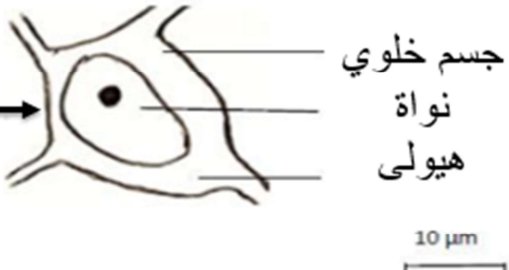


1- باستغلال الوثيقة (1) والمعطيات العلمية حول المشاكل الحركية عند الفئران اقترح تفسر بها سبب الشلل العضلي عند الإنسان.

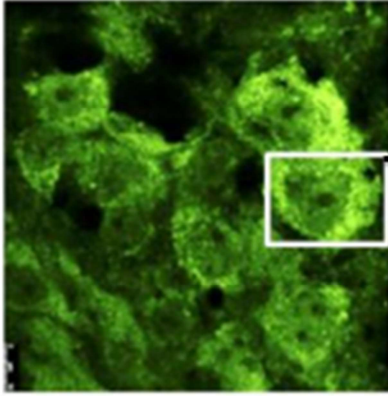

الجزء الثاني:

يدرس الباحثون تموضع بروتين FUS، وهو ناتج التعبير المورثي للمورثة FUS في الخلايا العصبية الحركية في النخاع الشوكي لفئران شاهدة من ناحية وفئران معدلة وراثيا من ناحية أخرى. والنتائج موضحة في الوثيقة (1).
الكشف عن وجود بروتين FUS يتم عن طريق التآلق fluorescence تحت المجهر الضوئي.

فئران شاهدة تملك اليل طبيعي للمورثة FUS

صورة	رسم تخطيطي تفسري
	

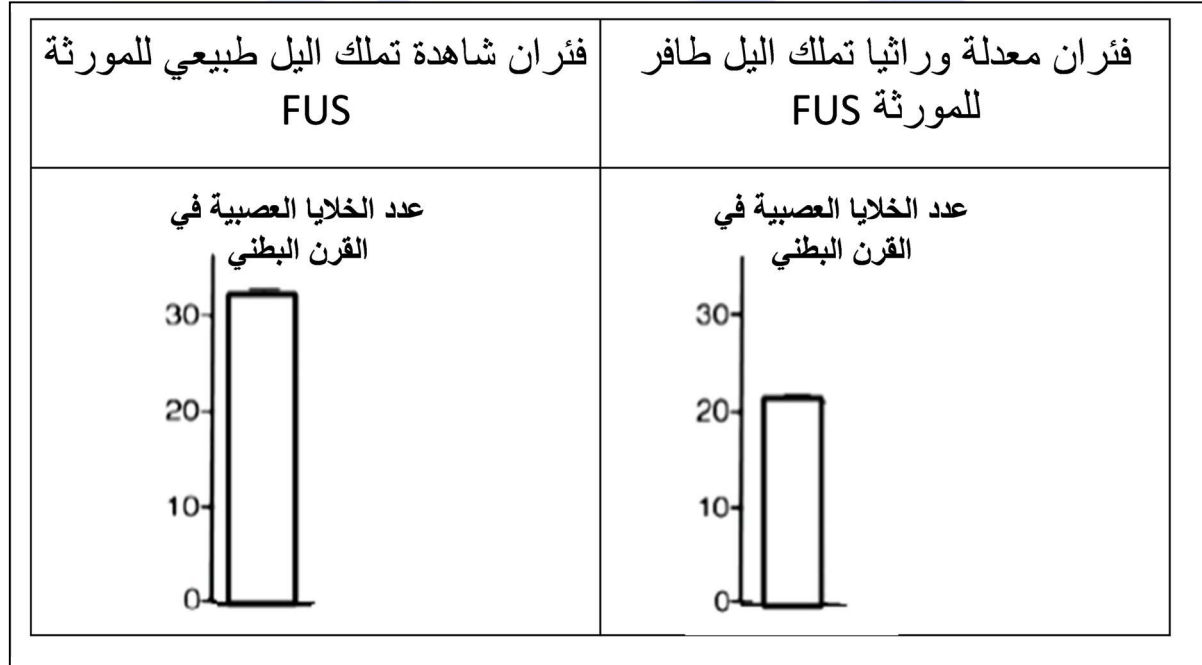
فئران معدلة وراثيا تملك اليل طافر للمورثة FUS

صورة	رسم تخطيطي تفسري
	

أظهرت دراسات أخرى أن وجود بروتين FUS في سيتوبلازم الخلايا العصبية الحركية يمنع وظيفتها الطبيعية عن طريق تغيير تعبير العديد من المورثات.

الوثيقة (2-أ)

أجرى العلماء وسما محددًا للخلايا العصبية الحركية على مقاطع عرضية للنخاع الشوكي للفئران الشاهدة والفئران المعدلة وراثيًا بأليل متحور للمورثة FUS. مما مكنهم من حساب عدد الخلايا العصبية الحركية الموجودة في القرون البطنية للنخاع الشوكي. النتائج موضحة في الوثيقة (2-ب)



الوثيقة (2-ب)

1- باستغلال الوثيقة 2 اقترح نتيجتين لطفرة المورثة FUS في الفئران وتفسير محتمل لشلل العضلات الملاحظ عند الانسان ما يسمح بالمصاقة على الفرضية.

الجزء الثالث: فقدان وظيفة العصبون الحركي ينعكس سلبا على وظيفة المشبك العصبي العضلي. بناء على ما جاء في الموضوع قدم خلاصة توضح فيها تأثير المورثة الطافرة على وظيفة المشبك العصبي العضلي. عند شخص مريض مقارنة بشخص سليم.

حل التمرين الأول: (الوضعية الإدماجية: تأثير دواء الاتروبين على المنعكس الحدقي)

- استغلال الوثيقة 1: تمثل نتائج مراقبة قطر الحدقة وحالة العضلات الملساء في الظلام وعند تقريب مصدر اضاءة من العين:
- في الظلام تكون الحدقة واسعة والعضلات الملساء المحيطة بها مسترخية وفي الإضاءة القوية يضيق قطر الحدقة وتكون العضلات الملساء متقلصة.

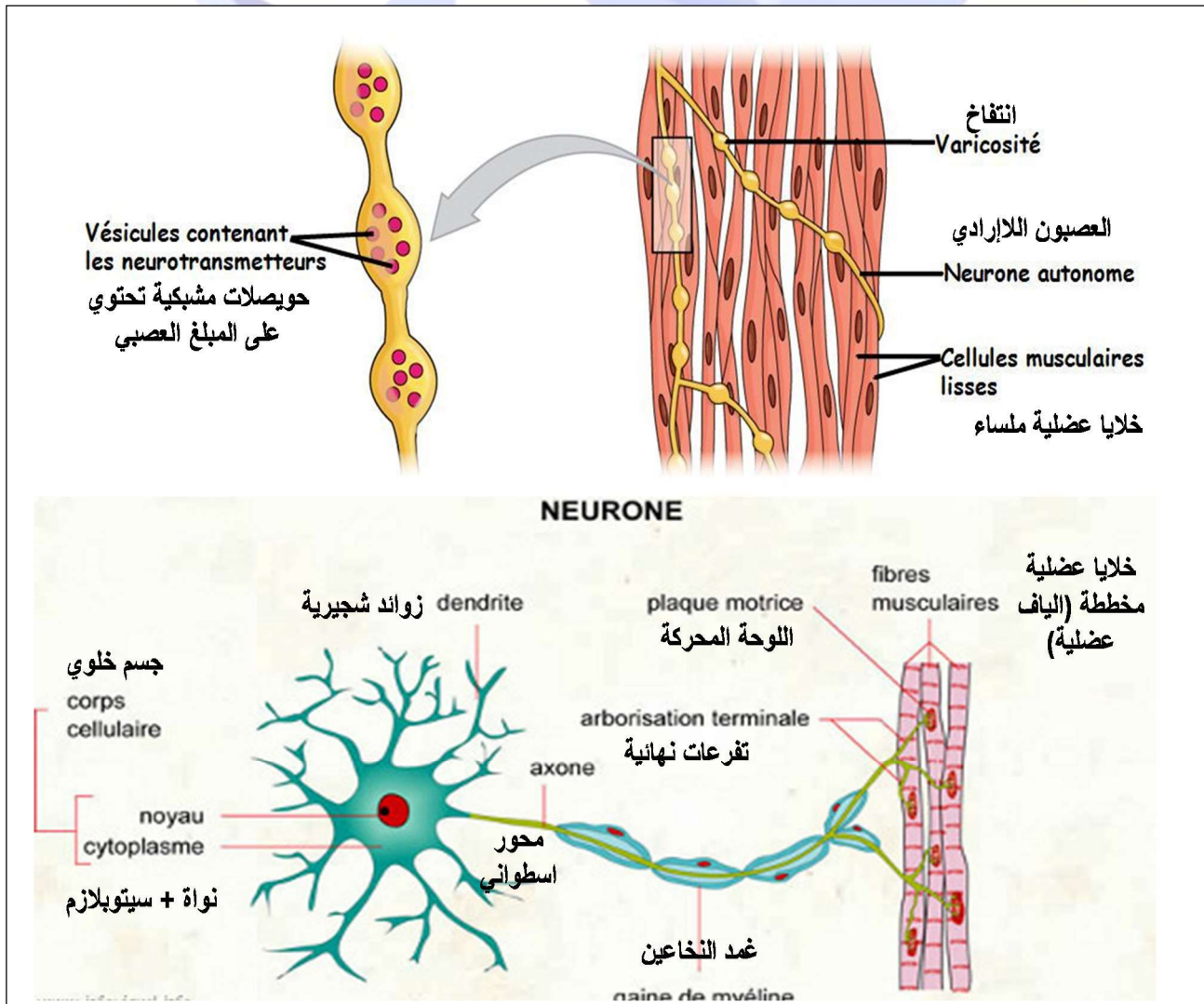
- نستنتج ان ضيق قطر الحدقة ناتج عن منعكس عضلي فطري (لا إرادي) استجابة للإضاءة القوية (المنعكس الحدقي).

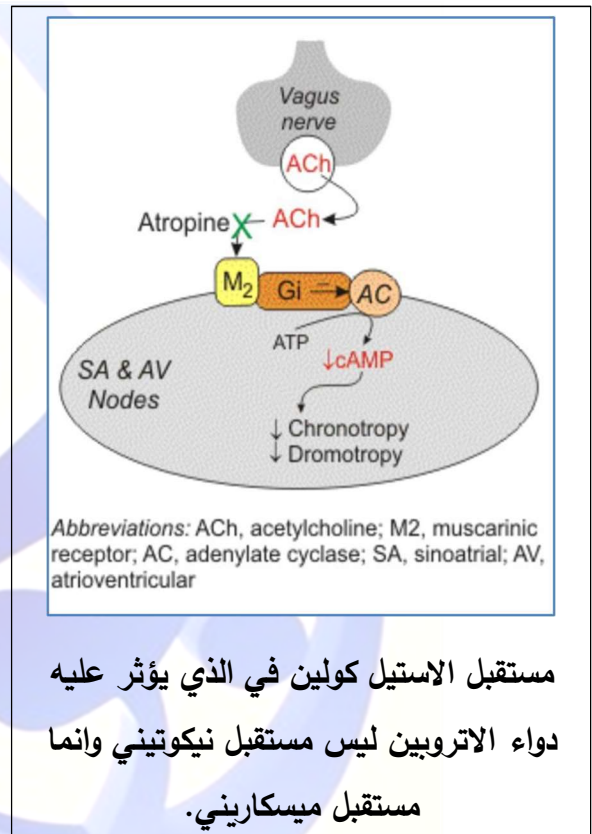
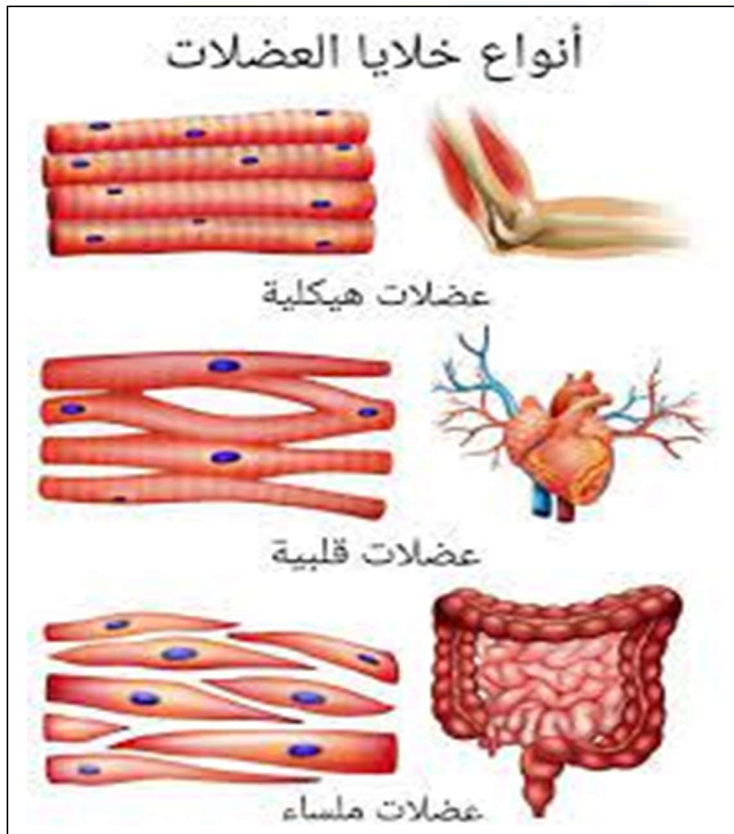
ملاحظة: يمكن مراقبة المنعكس الحدقي عند القطط



- استغلال الوثيقة 1-ب: توضح عمل المشبك العصبي العضلي على مستوى العضلات الملساء للبوؤ (الحدقة).
- نلاحظ ان المحور الاسطواني للعصبون الحركي تظهر عليه انتقاعات غنية بالحوصلات المشبكية تشكل مشبكا عصبيا عضليا مع أغشية الخلايا العضلية الملساء التي تضم مستقبلات الاستيل كولين.
- النشاط العصبي للعصبون الحركي يؤدي الى تحرير الأستيل كولين من انتقاع المحور الاسطواني للعصبون الحركي، يثبت الاستيل كولين على مستقبلاته الغشائية.
- استغلال الوثيقة 3: تمثل نتائج تجريبية لقياس قوة التقلص العضلي للعضلات الملساء للبوؤ في شروط تجريبية مختلفة عبر الزمن.
- من ز 0 الى ز 1: تكون العضلة في حالة استرخاء.
- ز 1 الى ز 2: بوجود الاستيل كولين فقط تزداد قوة التقلص العضلي وتبقى ثابتة عند قيمة مرتفعة (تكزز عضلي).
- من ز 2 الى نهاية التجربة بوجود الاستيل كولين والاتروبين: نسجل تناقص قوة العضلة حتى يزول تماما وتعود الى حالة استرخاء كلي
- نستنتج أن: الاستيل كولين ينبه العضلات الملساء للبوؤ فتستجيب بالتقلص والأترابين يمنع تأثيره فيمنع تقلص العضلة.

- استغلال الوثيقة 2-أ: دواء الاتروبين مادة كيميائية لها بنية جزيئية مشابهة للأستيل كولين في بعض المجموعات الكيميائية. وهذا ما يجعلها منافسة للأستيل كولين على مستقبلاته الغشائية.
- التركيب: (المنتوج)
- تبرير استعمال الدواء من قبل الأطباء:
- تتسبب الإضاءة القوية في نشاط عصبي يؤدي الى تحرير المبلغ العصبي الاستيل كولين الذي يتثبت على مستقبلاته الخاصة في غشاء الخلايا العضلية الملساء للبوؤ مسببا في تقلصها، مما يؤدي الى حدوث المنعكس الحدقي فيصغر قطر الحدقة، مما يجعل من الصعب على الطبيب فحص العين من الداخل.
- * دواء الاتروبين مادة كيميائية لها بنية جزيئية مشابهة للأستيل كولين تمنع تأثيره بتثبتها على مستقبلاته الخاصة في المشبك العصبي العضلي للعضلات الملساء للبوؤ مما يجعلها في حالة استرخاء تام رغم الإضاءة القوية، وهذا ما يسمح للطبيب بفحص العين من الداخل.
- ملاحظة: هناك فرق بين العضلات الملساء والعضلات المخططة (الهيكلية).





- يصنف الاتروبين من المركبات الطبيعية شبه القلوية، من مصدر نباتي. (يستخرج من الباذنجان المميت) من حيث التركيب الدوائي يصنف من الادوية مضادات الكولينات، والادوية التي تقوم بإعاقة عمل الاستيل كولين ويعد الأتروبين من الأدوية شديدة الانتقائية لمستقبلات المسكارين.

- الجدير بالذكر أنه بالرغم من الفوائد والاستخدامات المختلفة لدواء الأتروبين إلا أن أعراضه الجانبية ساهمت بشكل ما في الحد من استخدامه على نطاق واسع، ولكن مؤخراً تم استخلاص مواد مشابهة في مفعولها للأتروبين وتسبب آثاراً جانبية أقل.

التّحضير في النقل العملي والعملي من أجل التّحضير



حل التمرين الثاني: مرض البوتيليزم

الجزء الأول:

- 1- مرض البوتيليزم تسببه السموم العصبية البكتيرية التي تفرزها بكتيريا من جنس كلوستريديوم وهو شلل تدريجي لجميع عضلات الجسم. ويؤثر هذا الشلل أيضًا على عضلات الجهاز التنفسي مما يؤدي إلى الوفاة نتيجة توقف التنفس.
- 2- الموقعان المحتملان لتأثير السموم:
 - 1- يمكن ان يؤثر على النهاية العصبية (الجزء قبل مشبكي) بمنع تحرير المبلغ العصبي في الشق المشبكي.
 - 2- يمكن ان يؤثر على الغشاء بعد مشبكي بمنع المبلغ العصبي من أداء عمله (التثبت على المستقبلات الخاصة او منع انفتاح القنوات المرتبطة بالكيمياء).

الجزء الثاني:

- 1- التوضيح:
 - باستغلال الوثيقة (2-أ) نستخلص المعلومات التالية:
 - افراز محتوى الحويصلات المشبكية من المبلغ العصبي ينجم عن التفاعل المادي لثلاثة بروتينات موجودة في الخلايا العصبية قبل المشبكية: synaptobrevin و syntaxe وبروتين SNAP. يسمح هذا التفاعل لغشاء الحويصل بالارتباط والاندماج مع الغشاء قبل المشبكي (غشاء النهاية العصبية) وبالتالي إطلاق الأسيتيل كولين في الشق المشبكي.
 - السموم العصبية "البوتولينوم" هي إنزيمات محللة للبروتين (بروتياز) ركائزها هي بروتينات الالتحام المذكورة سابقًا. تؤثر في مواقع مختلفة: سموم البوتولينوم B و F خاصة بـ synaptobrevin بينما A و E خاصان ببروتين SNAP.
 - تعمل هذه الانزيمات على قطع الروابط البيبتيدية داخل البروتينات. مما يمنع الارتباط والالتحام بين الغشاءين وبالتالي منع تحرير المبلغ العصبي في الشق المشبكي.
 - **التركيب:**
 - سموم البوتولينوم المسؤولة عن التسمم الغذائي (A و B و E و F) تعمل على مستوى المشابك العصبية العضلية عن طريق منع تحرير الأسيتيل كولين من النهاية العصبية قبل مشبكيه بالتالي فهي تمنع انتقال الرسالة العصبية إلى الخلايا العضلية (بعد مشبكية) وهذا ما يمنع تقلص العضلات. وهو شلل العضلات المميت المسبب لمرض البوتيليزم.
 - باستغلال الوثيقة (2-ب) نجح الباحثون في استخدام خاصية الشلل التي تسببها السموم لأغراض جمالية و / أو علاجية.

- أول استخدام تجميلي لإزالة التجاعيد ومحو أثر الشيخوخة. بدون أعراض مرضية نظراً لاستخدامه بجرعات منخفضة جداً، فإن حقن توكسين البوتولينوم A بدقة في العضلات المسؤولة عن التجاعيد يؤدي الى ازالتها عن طريق منع تقلص العضلات الموضعي.
- في نهج علاجي أكثر، يستخدم البوتوكس في علاج تشنج الجفن، وخلل التوتر العنقي، أي تقلصات عضلية لا إرادية في الرقبة، وسلس البول من أصل عصبي الذي يسبب تقلصات لا إرادية لعضلات المثانة. في هذه الحالات الثلاث، يسمح البوتوكس بالشلل المستهدف للعضلات التي تتقلص لا ارادياً.

8 حل التمرين الثالث: (7 نقاط) تأثير الكوار على عمل المشابك

الجزء الأول:

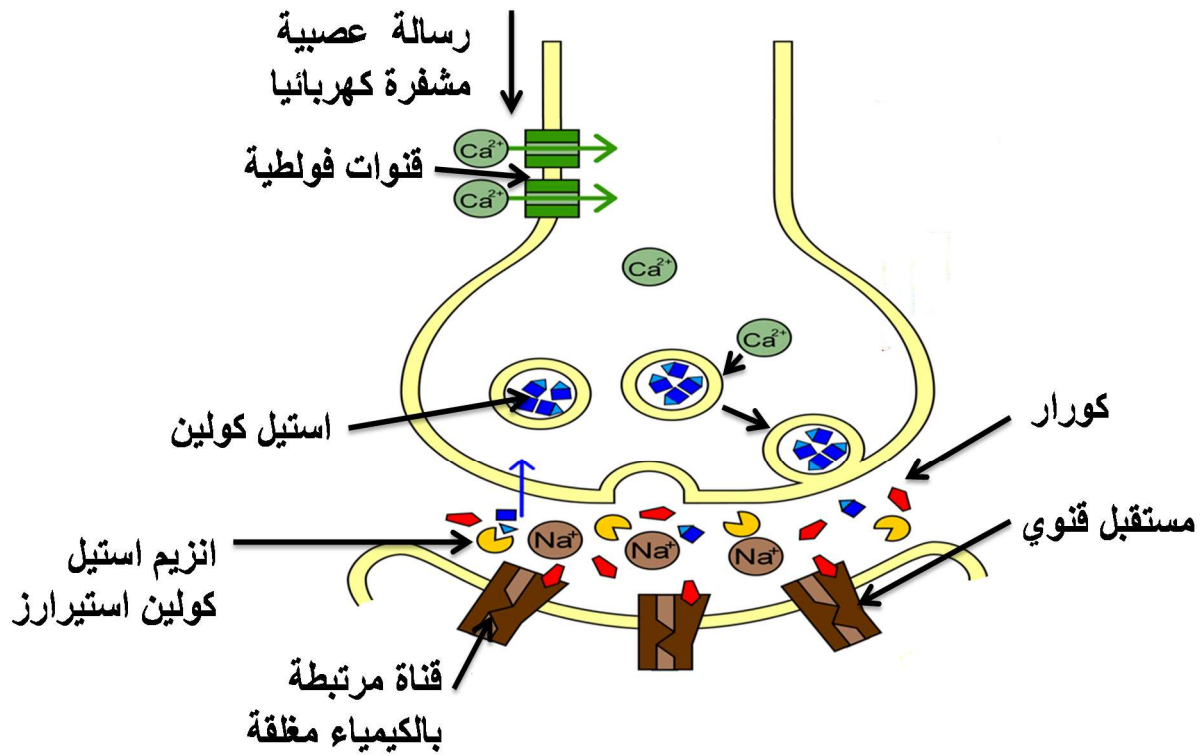
- تحديد دور مختلف البروتينات المتدخلة في نقل الرسائل العصبية الى العضلات بين ضلعية:
- على مستوى أغشية المحاور الاسطوانية للألياف العصبية التي تربط بين المركز التنفسي والعضلة تتدخل **القنوات الفولطية** لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم المسؤولة عن توليد كمونات عمل تنتقل بشكل متواتر على طول الليف العصبي الى ان تصل الى النهاية العصبية.
- على مستوى النهاية العصبية تتدخل **القنوات الفولطية لشوارد الكالسيوم** المسؤولة عن تدفق شوارد الكالسيوم الضرورية لهجرة الحويصلات المشبكية والتحامها مع غشاء النهاية العصبية بتدخل **بروتينات ربط خاصة** مما يسمح بتحرير المبلغ العصبي "الاستيل كولين" في الشق المشبكي.
- على مستوى الغشاء بعد مشبكي (غشاء الخلايا العضلية بين ضلعية) تتدخل **مستقبلات الاستيل كولين** وهي مستقبلات قنوية يتثبت عليها الاستيل كولين لتفتح قنوات مرتبطة بالكيمياء تسمح بتدفق شوارد الصوديوم التي تتسبب في زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي وبالتالي تقلص العضلات.
- ولوقف إشارة التنبيه يتدخل **انزيم الاستيل كولين استيراز** لتفكيك المبلغ العصبي وبالتالي انغلاق القنوات المرتبطة بالكيمياء.

الجزء الثاني:

- 1- توضيح كيف تتسبب الإصابة بسهام الصايدين المطلية بالكورار في الموت.
- استغلال الاسناد:
- الوثيقة (2-ب): تمثل نتائج تسجيل النشاط الكهربائي للخلية العضلية بعد تنبيه العصبون المحرك.
- في غياب الكورار نلاحظ ظهور زوال استقطاب (a) يصل الى -50 ملي فولت تليها ذروة (b) تصل الى +30 ملي فولت ومدتها قصيرة جداً (بضع ميلي ثانية) يرافقها تقلص العضلة.

- في وجود الكورار: نلاحظ ظهور زوال استقطاب (C) سعتها ضعيفة جدا اقل لا تصل الى -50 ملي فولط مع غياب التقلص العضلي.
- نستنتج ان مادة الكورار تمنع انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشبك.

الرسم التخطيطي الذي يفسر الية النقل المشبكي على المستوى الجزيئي و الشاردي و تاثير الكورار على المستوى الجزيئي



حل التمرين الثالث: تأثير طفرة الوراثة على عمل المشابك

الجزء الأول:

من الوثيقة(1): تعتبر العضلات الهيكلية العضو المنفذ للحركات الارادية التي يتحكم فيها المخ والحركات اللاإرادية (الانعكاسية) التي يتحكم فيها النخاع الشوكي) بقدرتها على النقل عند وصول الرسالة العصبية الحركية اليها عبر العصبون الحركي الذي ينطلق من النخاع الشوكي ويتصل بها عن طريق مشبك عصبي عضلي، حيث يتلقى العصبون المحرك رسالة عصبية من العصبون الحسي في حالة المنعكس العضلي او من القشرة المخية في حالة الحركة الارادية. حسب المعطيات العلمية: فان الفئران التي تملك اليلاطافرا للمورثة FUS المشرفة على انتاج بروتين FUS في النخاع الشوكي تعاني من اعراض مرضية مشابهة لمرض شلل العضلات عند الانسان (التصلب الجانبي الضموري).

الفرضية التفسيرية: يعود شلل العضلات عند الانسان الى حدوث طفرة في المورثة FUS على مستوى العصبون المحرك ما يؤدي الى منع انتقال الرسالة العصبية الحركية الى العضلات وبالتالي عدم قدرتها على النقل.

الوثيقة(1-أ): تمثل نتائج مقارنة تموضع بروتين FUS الذي يتم الكشف عنه بالفلورة في الخلايا العصبية للنخاع الشوكي عند فئران شاهدة وأخرى محولة وراثيا (تملك الاليل الطافر للمورثةFUS):

نلاحظ ظهور الفلورة في هيولى الخلايا العصبية عند الفئران المعدلة وراثيا التي تملك المورثة FUS وغيابها عند خلايا الفئران الشاهدة.

بناء على الملاحظة المقدمة: على ان وجود بروتين FUS في هيولى الخلايا العصبية الحركية والذي يغيّر تعبير العديد من المورثات فيمنع وظيفتها الطبيعية.

نستنتج ان العصبونات الحركية عند الفئران الطافرة غير وظيفية نتيجة تركيبها بروتين FUS تحت اشراف الاليل الطافر.

الوثيقة(1-ب): تمثل نتائج حساب عدد الخلايا العصبية الحركية في القرن البطني عند الفئران الشاهدة والفئران المعدلة وراثيا: نلاحظ انخفاض عدد الخلايا العصبية عند الفئران المعدلة وراثيا الى ما يقارب 20 خلية في القرن مقارنة بالفئران العادية التي يكون فيها عدد الخلايا مرتفعا (أكثر من 30 خلية في القرن).

نستنتج: ان وجود الاليل الطافر يتسبب في موت بعض الخلايا العصبية الحركية للقرن البطني للنخاع الشوكي.

التركيب:

وجود الاليل الطافر للمورثة FUS على مستوى الخلايا العصبية الحركية في القرن البطني للنخاع الشوكي عند الفئران يؤدي الى انتاج بروتين FUS في الهيولى، يتسبب هذا الأخير في توقيف وظائف الخلايا العصبية نتيجة تغييره لتعبير العديد من المورثات وبالتالي موت الخلايا العصبية الحركية تدريجيا ما ينتج عنه عدم انتقال الرسالة العصبية الحركية للعضلات فلا تقدر على التقلص وهذا ما يفسر شللها عند الفئران الطافرة ويحتمل ان يكون نفس السبب عند الانسان مما يؤكد صحة الفرضية.

الجزء الثالث:

عند الشخص السليم يكون المشبك العصبي - العضلي وظيفيا فعند تلقي العصبون المحرك رسائل عصبية من القشرة المخية او من المستقبلات الحسية (المغزل العصبي العضلي) تنتقل الرسالة العصبية الحركية مشفرة بتواتر كمونات العمل عبر العصبون الحركي و عند وصولها الى النهاية العصبية تفتح قنوات فولتية تسمح بتدفق شوارد الكالسيوم الى الهيولى محرزة هجرة الحويصلات المشبكية و التحامها بواسطة بروتين خاص مع غشاء النهاية العصبية مما يؤدي الى تحرير الاستيل كولين الذي يتثبت على مستقبلاته القنوية في الغشاء بعد مشبكي مما يؤدي الى انفتاح قنوات الصوديوم و تدفق الشوارد يتسبب في زوال استقطاب الغشاء بعد مشبكي و تنبيه العضلة فتستجيب بالتقلص.

عند الشخص المصاب: ينتج عن التعبير المورثي لأليل طافر على مستوى العصبون الحركي بروتينات تتراكم في الهيولى تجعل العصبون الحركي غير وظيفي (لا ينقل الرسالة العصبية الحركية)، فيكون المشبك العصبي العضلي غير وظيفيا ما يمنع تحرير المبلغ العصبي فتبقى المستقبلات فارغة والقنوات المرتبطة بالكيمياء مغلقة وبالتالي عدم قدرة العضلة على التقلص ما يتسبب في الشلل.



العالم الفيزيائي الإنجليزي الشهير ستيفن هوكينغ

مصاب بمرض التصلب الجانبي الضموري Amyotrophic Lateral Sclerosis

