التصحيح النموذجي للموضوع الأول

التمرين الأول

1- البيانات :

NADP+...7 NADPHH+....6 PI .. 5 ADP ... 4 ATP....3 O2...2 PSII.....1

APG...13 RUDP...12 ... المادة العضوية 11 PGAL...10 PSI ...9 CO2....8

المرحلة أ : الكيموضوئية المرحلة ب: الكيموحيوية

النص العلمي:

تتميز الكائنات الحية ذاتية التغذية بقدرتها على تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية إلا أن تعرضها لبعض المواد الكيميائية مثل DNP يوقف هذه الخاصية فيؤدي إلى موتها

فما هي اليات تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية وماهو تأثير DNPعليها ؟

يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية ضمن مرحلتين متتاليتين ومتكاملتين:

أ -المرحلة الكيموضوئية:

1-الاكسدة الضوئية للماء والانظمة الضوئية أحيث أكسدة النظامان الضوئيان الأول والثاني يجعلها تفقد الكترونات وتصبح في حالة اكسدة يسترجع النظام الاول الكتروناته المفقودة من النظام الثاني بينما يسترجع النظام الثاني الكتروناته المفقودة من الأكسدة الضوئية للماء اللتي تتم وفق التفاعل التالي مع انطلاق الأكسجين:

$$2\,H_2O \longrightarrow O_2 + 4H^+ + 4\,e^-$$

2-تتنقل الالكترونات في السلسلة التركيبية الضوئية (نواقل الالكترونات) وفق تزايد كمون الأكسدة والارجاع حيث تساهم الطاقة المحررة في ضخ البروتونات عبر الناقل الثاني T2 الى تجويف الكيبس بظاهرة النقل الفعال عكس تدرج التركيز ما يجعل تجويف الكيبس حامضي .

3- يتم ارجاع المستقبل النهائي للالكترونات والبروتونات وفق التفاعل الارجاعي التالي .

$$2NADP^+ + 4e^- + 4H \longrightarrow 2NADPH.H^+$$

4- يتدفق سيل البروتونات من التجويف الى الحشوة عبر الكرية المذنبة بظاهرة الميز محفزا الانزيم على فسفرة ال ADP الى ATP وفق التفاعل التالي: ATP ADP+Pi+E تفاعل فسفرة ضوئية .

ب المرحلة الكيموحيوية:

- يُثبت الـ CO_2 على جزيئة خماسية الكربون: الريبولوز ثنائي الفوسفات (Rudip) مُشكلاً مُركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعًا إلى جزيئتين ثلاث ذرات كربون هو حمض الفوسفو غليسريك (APG)، يُرافِقُ دمج الـ CO_2 بأنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز (أنزيم Rubisco) .
- ينشط حمض الفوسفوغليسريك المؤكسد ثم يُرجع بواسطة الـ ATP و $NADPH,H^+$ الناتجين عن المرحلة الكيميوضوئية.
- يُستخدم جزء من السكريات الثلاثية المرجعة (TP = PGAL) في تجديد الـ Rudip أثناء تفاعلات حلقة كالفن وبنسون
- يُستخدم الجزء الآخر من السكريات المرجعة (TP = PGAL) في تركيب السكريات سداسية الكربون (HP)، الأحماض الأمينية، والدسم

وفق المعادلة: $6CO_2 + 12NADPH,H^+ + 18ATP \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12NADP^+ + 18(ADP + Pi) + 6H_2O$

-في وجود DNP الذي ينفذ عبر غشاء التيلاكويد من الحشوة إلى التجويف ذي الـ PH المنخفض فيرجع باكتسابه بروتون +H وينقله إلى الحشوة ذي الـ PH المرتفع ما يجعل الغشاء كله نفوذ البروتونات +H وليس الكرية المذنبة فقط ويزول بذلك تدرج تركيز البروتونات من التجويف الى الحشوة فلا تتدفق البروتونات H^+ عبر الكرية المذنبة على شكل سيل البروتونات فلا تتوفر الطاقة اللازمة لعمل انزيم ATP SYNTHESE لفسفرة ال ADP في وجود PI ويتوقف انتاجATP فتتوقف التفاعلات الكيموضوئية مما يتسبب في عدم تثبيت CO_2 لعدم تجدد RUDP أثناء حلقة كالفن فيتوقف تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات مايتسبب في موته.

الخاتمة: تسمح تفاعلات التركيب الضوئي بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة إلا أن استعمال DNP يمنع الفسفرة الضوئية فيتوقف تركيب المادة عضوية مما يؤثر سلبا على النبات والانسان والحيوان

التمرين الثاني:

1-تحليل الشكل (أ) من الوثيقة (1): الذي يوضح تغيرات نشاط الخلايا LTC بدلالة تراكيز مختلفة من النيكوتين حيث نلاحظ:

-في غياب النيكوتين: حدوث تماس وتحليل الخلايا LTC للخلايا المسنة بنسب أعظمية 100% .

- في وجود النيكوتين :كلما زاد تركيز النيكوتين نسبة التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة يبقى ثابتا واعظميا% 100 بينما يتناقص نسبة تحليل الخلية المسنة حتى يصل 45 عند تركيز 80 من النيكوتين.

الاستنتاج :

النيكوتين يعيق تخريب الخلية المسنة من طرف الخلية LTC ولا يعيق التعارف المزدوج بينهما.

2-استغلال الشكل(ب) الذي يوضح تغيرات نسبة الخلايا المسنة المتحولة الى خلية سرطانية بدلالة تركيز النيكوتين حيث نلاحظ :

-في غياب النيكوتين :لا تتحول الخلية المسنة الى خلية سرطانية .

- في وجود النيكوتين :كلما زاد تركيز النيكوتين يزداد تحول الخلايا المسنة إلى خلايا سرطانية حتى يصل 100% عند تركيز 100 من النيكوتين.

الاستنتاج:

النيكوتين يحفز الخلايا المسنة على التمايز إلى خلايا سرطانية

وعليه: في وجود النيكوتين تتعرف الخلية LTC على الخلايا المسنة تعرفا مزدوجا إلا أنه يمنع تخريبها ما يسمح بتمايزها إلى خلايا سرطانية.

الجزء الثاني:

-استغلال اشكال الوثيقة 2:

الشكل ا يوضح نشاط الخلية LTC حيث:

-في الزمن 1 نلاحظ التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة وحدوث التعرف المزدوج.

-في الزمن 2 انحلال الخلية المسنة وتخريبها من طرف الخلية LTC

الاستنتاج:

في غياب النيكوتين ،التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة يسمح بتخريبها .

الشكل ب يوضح رسم تخطيطي لآلية استموات خلية مسنة في غياب سم النيكوتين حيث نلاحظ:

عندما تصبح الخلية مسنة تركب ببتيدات طافرة على غشائها مرفوقة بال CMHI تتعرف عليها الخلية LTC تعرفا مزدوجا نتيجة التكامل البنيوي بين TCR ال LTC والمعقد CMHI -ببتيد طافر للخلية المسنة و بوجود المؤشر CD8 ثم تفرز الخلية LTC جزيئات البرفورين وبروتين موت الخلايا المبرمج1-PG .

يتثبت البرفورين على غشاء الخلية المسنة ويشكل ثقوب ويتثبت البروتين PG-1 على مستقبلاته النوعية المعروضة على غشاء الخلية المسنة فتنشط الخلية المسنة على التعبير المورثي لبروتين P53 الذي يمنع الخلية المسنة من التسرطن ويحفزها على الاستموات فتتخرب.

الاستنتاج:

يتم استموات الخلية المسنة في غياب النيكوتين بتدخل بروتين P53.

الشكل ج يوضح جزء من السلسلة المستنسخة لبروتين P53 المسؤول عن تثبيط تشكل الورم السرطاني في غياب ووجود النيكوتين حيث نلاحظ:

	29	30	31	32	33	34	35
R_2 :	TCT	TTG	CTC	AAG	ATC	ACG	GTT
ARNm	AGA	AAC	GAG	UUC	UAG	UGC	CAA
السلسلة الببتيدية	Arg	Asn	Glu	Phe			

	29	30	31	32	33	34	35
R_1 :	TCT	TTG	CTC	AAG	GTC	ACG	GTT
ARNm	AGA	AAC	GAG	UUC	CAG	UGC	CAA
السلسلة الببتيدية	Arg	Asn	Glu	Phe	Gln	Cys	Gln

في غياب النيكوتين تتشكل سلسلة ببتيدية طبيعية وسليمة تسمح بعدم تشكل الورم السرطاني اما في وجود النيكوتين تتشكل سلسلة ببتيدية قصيرة نتيجة حدوث طفرة استبدال القاعدة G بالقاعدة A على مستوى الرامز 33 وظهور رامزة التوقف UAG وتوقف تركيب البروتين P53 وبالتالي تشكل سلسلة ببتيدية غير وظيفية.

الاستنتاج:

ان النيكوتين يؤدي الى طفرة وراثية على مستوى البروتين P53 .

التركيب:
النيكوتين يمنع الخلية LTC من تخريب الخلية المسنة حيث في وجود النيكوتين وعند التماس بين الخلية LTCوالخلية المسنة يتم انتاج البرفورين وبروتين موت الخلية المبرمج PG-1 .يتثبت البرفورين على غشاء الخلية المسنة يشكل ثقوب يتثبت بروتين موت الخلايا المبرمج على مستقبلاته على غشاء الخلية المسنة فيحفزها على ترجمه مورثة P53 الطافرة فتركب بروتين P53 غير وظيفي لا يسمح باستموات الخلية المسنة ويحفزها على التسرطن وبالتالي الخلود .

التمرين الثالث:

الجزء الأول:

1. استغلال اشكال الوثيقة(01) :

الشكل (أ) : يمثل خليتين رئويتين إحداهما لشخص سليم والثانية لشخص مصاب بداء الانسداد الرئوي المزمن. حيث نلاحظ تواجد إنزيم الإيلاستاز الذي يفكك بروتين الإيلاستين لكن الشخص السليم يملك بروتين مضاد التريبسين الذي يثبت على إنزيم الإيلاستاز فيمنعه من هدم بروتينات الخلية الرئوية لديه.

أما عند الشخص المريض فنلاحظ تواجد بروتين مضاد التريبسين لكن لا يثبت على إنزيم الإيلاستاز فيعمل على هدم جدران الخلايا الرئوية لديه

الاستنتاج: يوجد عند المريض خلل على مستوى بروتين مضاد الايلاستاز فلا يقوم بتثبيط إنزيم الايلاستاز عن المريض بالانسداد الرئوي

الشكل (ب): يوضح منحنى لنتائج قياس نشاط بروتين مضاد التريبسين في وجود مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث نلاحظ (0- 50 $mmol.dm^{-3}$ من بيروكسيد الهيدروجين) تتزايد نسبة تثبيط بروتين مضاد التريبسين من 0 إلى % 80.

الاستنتاج: بيروكسيد الهيدروجين يثبط البروتين مضاد التريبسين.

وعليه : بروتين مضاد التريبسين يثبط نشاط انزيم الايلاساتاز في وجود البيروكسيد الذي يثبط بروتين مضاد تريبسين فلا يثبط انزيم ايلاستاز ويستمر في اماهة الايلاستين فتسترخي الأسناخ الرئوية وتفقد مرونتها والاصابة بداء الانسداد الرئوي المزمن

الفرضية المقترحة: يرتبط البيروكسن بالبروتين مضاد التريبيسين مغيرا بنيته الفراغية فلا يرتبط بإنزيم الإيلاستاز ويبقى هذا الأخير وظيفي ويستمر في إماهة الإيلاستين فتسترخي الأسناخ الرئوية وتفقد مرونتها والإصابة بداء الانسداد الرئوي المزمن.

الجزء الثاني

1. استغلال اشكال الوثيقة(02):

الشكل (أ): يمثل نموذج يعرض البنية الفراغية لبروتين مضاد التريبسين مع تكبير لأحد الأجزاء المهمة من هذا البروتين حيث نلاحظ أن يتميز البروتين مضاد التريبسين ببنية فراغية ثالثية

مكون من سلسلة بيتيدية بها عدة بنيات ثانوية ورقية وحلزونية بينها نقاط انعطاف كما يتميز بوجود حلقة R تتكون من الأحماض الأمينية Ser159، Met358، Met358 وGly349

الشكل (ب): يمثل جدول لنتائج تجريبية أجريت على بروتين مضاد التريبسين. حيث نلاحظ في وجود الحلقة R في البروتين مضاد التريبسين يتشكل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد التريبسين" **أما** في غياب الحلقة R في البروتين مضاد التريبسين فلا يتشكل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد التريبسين"

الاستنتاج: الحلقة R **ضرورية** لتشكل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد التريبسين"

استغلال أشكال الوثيقة(03):

الشكل(أ): تمثيل نماذج للبنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة R للبروتين مضاد التريبسين في **حالة غياب** مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث:

تكون المسافة بين الأحماض الأمينية الوسطية Met358، Met351 للحلقة R من البروتين مضاد التريبسين متقاربة بينها مسافة 3A° وهذا يسمح لجذور الأحماض الأمينية الطرفة Ser159 و Gly349 للحلقة R بتشكيل روابط هيدروجينية مع ذرتين أكسجين على جانبي الموقع الفعال للإنزيم إيلاستاز

الاستنتاج: البروتين مضاد التريبسين يثبط الايلاستاز عن طريق حجب الموقع الفعال له

الشكل(ب): تمثيل نماذج للبنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة R للبروتين مضاد التريبسين في **حالة وجود** مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث نلاحظ:

أن مادة بيروكسيد الهيدروجين تودي إلى أكسدة الأحماض الأمينية الوسطية Met358، Met351 للحلقة R من البروتين مضاد التريبسين فتتباعد وتصبح بينها مسافة 9A° وهذا يودي كذلك إلى تباعد الأحماض الأمينية الطرفة Ser159 و Gly349 للحلقة R فلا ترتبط بجانبي الموقع الفعال للإنزيم إيلاستاز فلا يُثَبَّط

الاستنتاج: مادة بيروكسيد الهيدروجين تفقد البروتين مضاد التريبسين قدرته على تثبيط الإيلاستاز.

شرح العلاقة بين تناول السجائر والإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

مما سبق وجدنا أن البروتين مضاد التريبسين يملك حلقة R وظيفية بها أحماض أمينية محددة **تسمح لها** بالارتباط بإنزيم الإيلاستاز فتحجب موقعه الفعال وبهذا لا يفكك بروتين الايلاسين للخلايا الرئوية

أما عند التدخين الذي يحتوي على مادة بيروكسيد الهيدروجين فإن هذا الأخير يؤدي إلى تغير على مستوى الحلقة R للبروتين مضاد التريبسين **مما يعيق** إرتباطه بإنزيم الإيلاستاز فيبقى نشطا وبذلك يفكك الايلاستين المكون لجدران الخلايا الرئوية مسببا الانسداد الرئوية

ومنه الفرضية الأولى التي تنص على أن التدخين يودي إلى خلل على مستوى البروتين مضاد الايلاستين صحيحة

الجزء الثالث:

فقرة علمية توضح دور انزيم ايلاستاز في الاصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن وتأثير بعض المواد الكيميائية مثل بيروكسيد -الهيدروجين على ذلك.

-الانزيمات وسائط كيميائية تحفز تفاعلات مختلفة في العضوية في بعض الأحيان الحفاظ على سلامة العضوية يتطلب تثبيط نشاط هذه الانزيمات مثل الايلاستاز حيث ينتج الكبد بروتين مضاد التريبسين الذي يمتلك الحلقة R تشكل روابط مع بعض الاحماض الأمينية للموقع الفعال التي تحجب الموقع الفعال لانزيم ما يمنع ارتباط الركيزة ايلاستين وتحافظ على بنيتها وبالتالي مرونة الأسناخ الرئوية.

-وفي حالة تدخل بعض المواد الكيميائية مثل بيروكسيد الهيدروجين الذي يرتبط بمضاد التريبسين مغيرا من بنية الحلقة R مايمنع تثبيت مضاد لتريبسين بالموقعالفعال فيبقى الموقع الفعال شاغرا لاستقبال الركيزة ايلاستبن ويتم تثبيتها في موقع التثبيت وتشكيل المعقد ايلاستين – ايلاستاز وبالتالي تحفيز تفاعل اماهة الايلاستين وتفكيكه مما ينتج عنه الايلاستين وينتج عن ذلك استرخاء الأسناخ الرئوية ويمنع مرونتها.

-تقوم العضوية بتنظيم التفاعلات الانزيمية بتثبيطها وتنشيطها الموقع الفعال بمركبات تنتجها خلايا العضوية والتي قد يختل نشاطها ويؤثرسلبا على سلامة العضوية.

الموضوع الثاني

التمرين الأول:

1- تسمية التفاعلات : التفاعل 1: فسفرة **التفاعل 2:** أكسدة **التفاعل 3:** إزالة الفسفرة

-تحديد المرحلة المعنية : التحلل السكري -مقرها : الهيولى

-معادلة كيميائية اجمالية:

$C6H12O6 + 2ADP + 2Pi + 2NAD^+$ $2\ (CH3\text{-}CO\text{-}COOH) + 2ATP + 2NADH,H^+$

2- توضيح في نص علمي أهمية تفاعلات هذه المرحلة في تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة إلى طاقة قابلة للاستعمال وتأثير مثبطات الكيناز السكرية على ذلك:

المقدمة:

تحتاج خلايا الكائنات الحية للقيام بمختلف نشاطاتها الحيوية إلى طاقة ATP تستمدها من تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة في المادة العضوية إلى طاقة قابلة للاستعمال من خلال عملية التنفس الذي يتم ضمن عدة مراحل أولها التحلل السكري التي قد تتأثر بمثبطات الكيناز السكرية التي تتواجد في الجسم فينتج عنها اعتلال صحي والإصابة بمرض متلازمة الصفراء النادرة فما أهمية تفاعلات مرحلة التحلل السكري في تحويل الطاقة الكميائية الكامنة الى طاقة قابلة للاستعمال وتأثير مثبطات الكيناز السكرية على ذلك؟

العرض:

أولى مراحل هدم المادة العضوية تتم في الهيولى خلال ظاهرة كيموحيوية التحلل السكري(الغلكزة)حيث:

يستعمل الغلوكوز من طرف الخلية على شكل مفسفر (C6-P) الذي يُهَدم إلى جزيئتين من حمض البيروفيك (C3) ضمن التفاعلات التالية:

-يحفز فسفرة الغلوكوز في وجود Pi الناتج من إماهة ال ATP لينتج الغلوكوز – 6- فوسفات بتدخل انزيم الجليكوكيناز. ثم تماكب الغلوكوز - 6 - فوسفات إلى الفركتوز - 6 - فوسفات لتتم فسفرته في وجود Pi الناتج من إماهة ال ATP لينتج الفركتوز1- ، - 6ثنائي فوسفات، ينشطر وينتج جزيئتين فوسفو غليسر ألدهيد PGAL لتتم أكسدتهما في وجود NAD^+ وفسفرتهما في وجود Pi لينتج جزيئتين من حمض1 ، 3ثنائي فوسفو غليسريك. لتتم إزالة Pi من ADPG بتدخل ADP لينتج جزيئتين من حمض 3 فوسفو غليسريكAPG يتحول إلى جزيئتين فوسفو إينول بيروفيك PEP

- بتحفيز من انزيم PKR بيروفات كيناز الوظيفي تتم ازالة Pi في وجود ADP من من فوسفو إينول بيروفيك بحيث تتثبت الركيزة PEP على الموقع الفعال نتيجة التكامل البنيوي بينهما ينتج جزيئتين من حمض البيروفيك

- يسمح حدوث التحلل السكري بتوفير حمض البيروفيك الذي يعتبر مادة أيض بالنسبة للميتوكندري حيث تنفذ للمادة الأساسية ليستمر هدمها وإنتاج ATP وتحرير. CO2

- في وجود المركب الألوستيري مثبط الكيناز: الذي يرتبط بموقعه خارج الموقع الفعال في انزيم PKR مغيرا بنية موقعه الفعال ما يمنع التكامل البنيوي مع الركيزة PEP فلا يتشكل المعقد PKR-PEP ويتوقف بذلك تحفيز تفاعل إزالة الفسفرة ولا يتم الحصول على حمض البيروفيك فلا يستمر هدم المادة العضوية و يتوقف إنتاج ATP ولا يحرر. CO2

الخاتمة:

تسمح تفاعلات التحلل السكري أثناء التنفس بإنتاج حمض البيرووفيك الذي يتم أكسدته على مستوى الميتوكندري للحصول على الطاقة اللازمة لمختلف نشاطات الخلية بتدخل انزيمات عالية التخصص التي يختل نشاطها في وجود مثبطات الكيناز ينتج عن ذلك اعتلالات صحية كالاصابة بمتلازمة الصفراء النادرة.

التمرين الثاني:

الجزء الأول:

تبيين تأثير EGFR على تكاثر الخلايا باستغلالك للوثيقة (1):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (1): يمثل منحنيين بيانيين لتطوّر عدد الخلايا السرطانية والطبيعية في كل وسط بدلالة الزمن حيث نلاحظ:

- عند 0 سا: يكون عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية في كل وسط قليل في حدود 1.5 مليون خلية
- من 0 إلى 120 سا: نلاحظ ارتفاعا في عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية بمرور الزمن غير أن ارتفاع عدد الخلايا السرطانية يكون بشكل ملحوظ حتى يصل إلى 22.5 مليون خلية، في حين يكون ارتفاع عدد الخلايا الطبيعية بطيئا حتى يصل إلى 10 مليون خلية في نفس الزمن.

الاستنتاج: تتميّز الخلايا السرطانية بتكاثر أسرع من الخلايا الطبيعية.

استغلال الشكل (ب) الوثيقة (1): يمثل رسما تخطيطيا لبنية EGFR البشري ومواقع الأحماض الأمينية في غشاء الخلية الرئوية ومجالاته ووظائفها المختلفة حيث نلاحظ:

- يتميّز EGFR غير النشط بوجود مناطق متخصصة، منها مجال خارج الغشاء الهيولي للخلية مكون من أحماض أمينية من الحمض الأميني 1 إلى 621 يلعب دور مستقبل نوعي لهرمون النمو EGF، ومجال داخل الغشاء الهيولي من الحمض الأميني 622 إلى 644 وقطعة مجاورة للغشاء الهيولي داخل الهيولى من الحمض الأميني 645 إلى 685 ومجال محفز للتيروزين كيناز مكوّن من الحمض الأميني 686 إلى 960 الذي يتميّز بوجود موقع فسفرة التيروزين كيناز، وبما أن EGFR مشكل من تحت وحدتين لكل منهما بنية ثالثية فهذا يعني أن EGFR رابعي.

في وجود جزيئتين لهرمون EGF اللتين ترتبطان تكامليا مع مواقع تثبيتهما في مستوى المجال خارج الخلية من وحدتي EGFR ممّا يحفز ارتباطهما وتنشيط الـ EGFR، وفي وجود جزيئات ATP (عددها 10) يحفز الـ EGFR فسفرة مجال التيروزين كيناز وتنشيطه ممّا يولّد إشارات لتنشيط الـ ADN ممّا يسبّب تنشيط نمو وتكاثر وتمايز خلايا الرئة ومنه تكاثرها.

الاستنتاج: ارتباط بروتين النمو EGF بمستقبله الخاص على سطح الخلايا الرئوية EGFR يحفز مجموعة من التفاعلات على مستوى هذه الخلايا تسمح في النهاية بتكاثر خلايا الرئة.

وعليه:

- EGFR يحفز تكاثر الخلايا بفسفرة أنزيم التيروزين كيناز في وجود الـ ATP تحت تأثير هرمون النمو EGF نتيجة تنشيط تضاعف الـ ADN ممّا يسبب تكاثر الخلايا الطبيعية بشكل عادي.
- حدوث خلل في وظيفة المستقبل EGFR يؤدّي إلى زيادة معدل التفاعلات التي تحدث داخل خلايا الرئة ممّا يسمح بظهور الخلايا السرطانية الرئوية وتكاثر عددها.

الجزء الثاني:

شرح سبب تطوّر السرطان الرئوي وطريقة علاجه باستغلال معطيات أشكال الوثيقة (2):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (2): يمثل قطعة من المسلسلة غير المستنسخة من مورثة EGFR عند شخص سليم وآخر مصاب بسرطان الرئة مرفقة بجزء من قاموس الشفرة الوراثية:

- استخراج تتالي نكليوتيدات ARNm وتتالي الأحماض الأمينية للـ EGFR:

رقم الثلاثيات (رامزات)	856	857	858	859	860	861	862	863
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص السليم	TTT	GGG	CTG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CUG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص المصاب	TTT	GGG	CGG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CGG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly

- عند المقارنة بين تتالي نكليوتيدات سلسلة الـ ADN المصاب والسليم نجد تشابها في تتالي جميع النكليوتيدات ما عدا الاختلاف في النيكليوتيدة T رقم 2 من الرامزة 858 لسلسلة ADN غير المستنسخة عند الشخص السليم التي تم استبدالها بالنكليوتيدة G عند الشخص المصاب ومنه تغيّر رامزة CUG إلى رامزة CGG على مستوى ARNm.

ومن جهة أخرى عند المقارنة بين تتالي الأحماض الأمينية المشكلة للـ EGFR عند الشخصين نجد تشابها في تتالي جميع الأحماض الأمينية ما عدا استبدال الحمض الأميني رقم 858 حيث استبدل Leu عند الشخص السليم بـ Arg في عند الشخص المصاب.

الاستنتاج: حدوث طفرة استبدال أدّت إلى استبدال الحمض الأميني Leu بدل Arg ما أدّى إلى حدوث طفرة في مجال التيروزين كيناز وهو سبب المرض.

استغلال الشكل (ب) الوثيقة (2): يمثل أعمدة بيانية لتطوّر نسبة حجم الورم السرطاني قبل وبعد المعالجة بالـ Cetuzimab حيث نلاحظ:

قبل المعالجة: تكون نسبة تطور الورم السرطاني أعظمية تقدر بـ 100%.

بعد المعالجة: يحدث تناقص كبير في نسبة تطور الورم السرطاني من 100% إلى 20 أي تراجع تكاثر خلايا الورم السرطاني..

الاستنتاج: الأجسام المضادة من نوع Cetuzimab تثبّط تكاثر خلايا الورم السرطاني وتطوّره.

استغلال الشكل (ج) الوثيقة (2): يمثل آلية عمل الـ EGFR الطافر وتأثير الأجسام المضادة على تطوّر الورم السرطاني:

- في غياب الأجسام المضادة ورغم غياب هرمون النمو EGF يحدث تنشيط ذاتي للـ EGFR الطافر ممّا يؤدّي إلى فسفرة وتنشيط مجال التيروزين كيناز في وجود الـ ATP الذي يولد إشارات تنشيط الـ ADN ممّا يحفز تنشيط نمو وتكاثر خلايا الرئة وظهور الورم السرطاني.
- في وجود الأجسام المضادة ترتبط بالـ EGFR الطافر مما يؤدي إلى تباعد تحت وحدتي EGFR الطافر بسبب ذلك توقف فسفرة وتنشيط مجال التيروزين كيناز رغم وجود ATP وتوقف توليد إشارات تنشيط الـ ADN ما يؤدي إلى تثبيط نمو وتكاثر خلايا الرئة وتراجع نمو وتطور الورم السرطاني.

الاستنتاج: EGFR الطافر يحفز ذاتيا فسفرة التيروزين كيناز والأجسام المضادة تثبط نشاطه

وعليه:

- سبب تطوّر الورم الرئوي هو حدوث طفرة استبدال أدّت إلى استبدال الحمض الأميني Leu لـ EGFR بـ Arg ليتشكل مستقبل طافر في مجال التيروزين كيناز ، حيث أن الـ EGFR الطافر يستمر في التحفيز الذاتي الضفر التيروزين كيناز ممّا يسبّب استمرار إرسال إشارات تنشيط ADN وتضاعفه المستمر ما يسبّب نمو وتكاثر عشوائي مستمر للخلايا السرطانية ومنه تطوّر الورم السرطاني الرئوي.
- العلاج بالأجسام المضادة Cetuximab التي تثبّط نشاط الـ EGFR الذاتي بتباعد وحدتيه ومنه تثبيط فسفرة وتنشيط التيروزين كيناز وبالتالي تثبيط نمو وتطور الورم السرطاني.

التمرين الثالث:

الجزء الأول :

تبيان تأثير مختلف العصبونات على العصبون المفرز للدوبامين :

من خلال التجارب الموضحة في الشكل (ب) نلاحظ أنه :

- عند التنبيه في العصبون (ع1) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) قيمته (42- mv) يصل إلى عتبة توليد كمون عمل، يسجله (ج2) كمون عمل (30+mv) ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين يؤدي إلى تحرير كمية معتبرة من الدوبامين في الشق المشبكي (م2) والذي ينبّه منطقة المكافأة في القشرة المخية فيحدث الشعور بالسعادة .

الاستنتاج : للعصبون (ع1) تأثير منبه للعصبون المفرز للدوبامين .

- عند التنبيه في العصبون (ع2) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تثبيطي (PPSI) يصل إلى (90- mv) لا ينتشر و بالتالي يسجل (ج2) كمون راحة (70mv-) فلا يتم تحرير الدوبامين في الشق المشبكي (م2) ما يؤدي إلى عدم تنبيه منطقة المكافأة و بالتالي الشعور بالاكتئاب .

الاستنتاج : للعصبون (ع2) تأثير مثبط على العصبون المفرز للدوبامين .

- عند التنبيه في العصبون (ع3) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) أقل من العتبة قيمته (58- mv) لا ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين بالتالي يسجل (ج2) كمون راحة (70mv-) فلا يتم تحرير الدوبامين في الشق المشبكي (م2) ما يؤدي إلى عدم تنبيه منطقة المكافأة و بالتالي الشعور بالاكتئاب.

الإستنتاج : للعصبون (ع3) تأثير منبه للعصبون المفرز للدوبامين .

- عند التنبيه في العصبون (ع4) و (ع5) يسجل الجهاز (ج1) كمون راحة بينما يسجل كل من (ج2) و(ج3) كمون عمل (30+mv) يؤدي ذلك إلى تحرير كمية قليلة من الدوبامين في الشق المشبكي (م2) مقارنة بالكمية المحررة في التجربة (1) يكون تأثيرها ضعيفا على منطقة المكافأة في القشرة المخية لذا يكون الشعور عاديًا، هذا يدل على أن المشبك (م1) مشبك مثبط .

الإستنتاج : للعصبون (ع4) تأثير مثبط للعصبون المفرز للدوبامين .

- **اقتراح فرضيات :**

في التجربة (05) التنبيه في العصبون (ع1) وحقن الكوكايين في المنطقة (س) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) قيمته (42- mv) يصل إلى عتبة توليد كمون العمل (30+mv) يسجله (ج2) ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين يؤدي إلى زيادة كمية الدوبامين في الشق المشبكي (م2) مقارنة بالكمية المحررة في التجربة (1) و الذي يكون تأثيره أكثر على منطقة المكافأة في القشرة المخية فيحدث شعور كبير بالسعادة ، وهذا يدل على أن الكوكايين يتسبب في زيادة كمية الدوبامين في الشق المشبكي.

- **ومنه يمكن اقتراح الفرضيات التالية : (التنقيط على فرضيتين فقط)**

ف1- يمنع الكوكايين عودة امتصاص المبلغ العصبي دوبامين من خلال تثبيطه لنشاط البروتين المسؤول عن ذلك .

ف2- يحفز الكوكايين انفتاح القنوات الفولطية للكالسيوم ودخول شوارد Ca^{+2} مما يؤدّي إلى تحرير كمية أكبر من الدوبامين في الشق المشبكي .

ف3- يثبت الكوكايين على المستقبلات القنوية للغشاء بعد المشبكي للمشبك المثبط (م1) مما يمنع تأثيره التثبيطي على إفراز الدوبامين .

الجزء الثاني :

المصادقة على صحة إحدى الفرضيات : من خلال الشكل (أ) نلاحظ أنه:

- **في غياب الكوكايين:** يؤدي وصول موجة زوال استقطاب إلى النهاية المحورية إلى انفتاح القنوات الفولطية للكالسيوم و دخول شوارد Ca^{+2} عبرها إلى النهاية المحورية متسبّبةً في تحرير كمية طبيعية من الدوبامين في الشق المشبكي والتي تسمح بانفتاح بعض القنوات الكيميائية للصوديوم في الغشاء بعد المشبكي وتسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي(PPSE) ذو سعة طبيعية ينبّه منطقة المكافأة، ثم تعمل المضخات الموجودة في الغشاء قبل مشبكي على إعادة امتصاص الدوبامين.
- **في وجود الكوكايين:** يثبط الكوكايين عمل المضخات المسؤولة عن إعادة إمتصاص الدوبامين إلى النهاية المحورية مما يؤدي إلى تراكم كمية كبيرة من المبلغ العصبي في الشق المشبكي و بالتالي انفتاح عدد أكبر من القنوات الكيميائية للصوديوم في الغشاء بعد المشبكي وزيادة تدفق Na^{+} إلى منطقة المكافأة وتسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي(PPSE) ذو سعة اكبر من الحالة الأولى ومنه شعور كبير بالسعادة ، **وهذا ما يؤكد صحة الفرضية (1) والتي تنص على .....**

شرح سبب الإدمان على الكوكايين : من خلال معطيات الشكل (ب) نلاحظ أنه:

- عند الشخص العادي كمية الدوبامين في المشبك (م2) وعدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين طبيعية ينتج عنها شعور عادي .
- عند المتعاطي الجديد للكوكايين ترتفع كمية الدوبامين في المشبك (م2) و اما عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين طبيعية ينتج عنها شعور كبير بالسعادة.
- عند المدمن للكوكايين بعد تناول الكوكايين ترتفع كمية الدوبامين في المشبك (م2) و بينما عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين تكون منخفض جدّا عنده لذلك استجابة الغشاء بعد المشبكي للدوبامين تكون ضعيفة رغم تواجده بكثرة في الشق المشبكي و ينتج عنه شعور عادي مثل الحالة الطبيعية .
- عند المدمن للكوكايين في حالة عدم تناول الكوكايين تكون كمية الدوبامين في المشبك (م2) طبيعية وبما أن عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين منخفض عنده لذلك استجابة هذه المستقبلات في الغشاء بعد المشبكي تكون قليلة جدّا فينتج عنه الشعور بالإكتئاب .
- ومنه التناول المستمر للكوكايين يؤدي إلى تراكم المبلغ العصبي دوبامين بشكل غير طبيعي في الشق المشبكي والذي يتسبب في تناقص عدد المستقبلات القنوية في الغشاء بعد المشبكي لمنطقة المكافأة عند هذا الشخص و بالتالي انخفاض استجابة هذه المنطقة للدوبامين و من أجل الحصول على شعور طبيعي يتطلّب الأمر تناول المخدّر وزيادة الجرعة باستمرار وهذا يؤدّي إلى حالة الإدمان .

الجزء الثالث:

