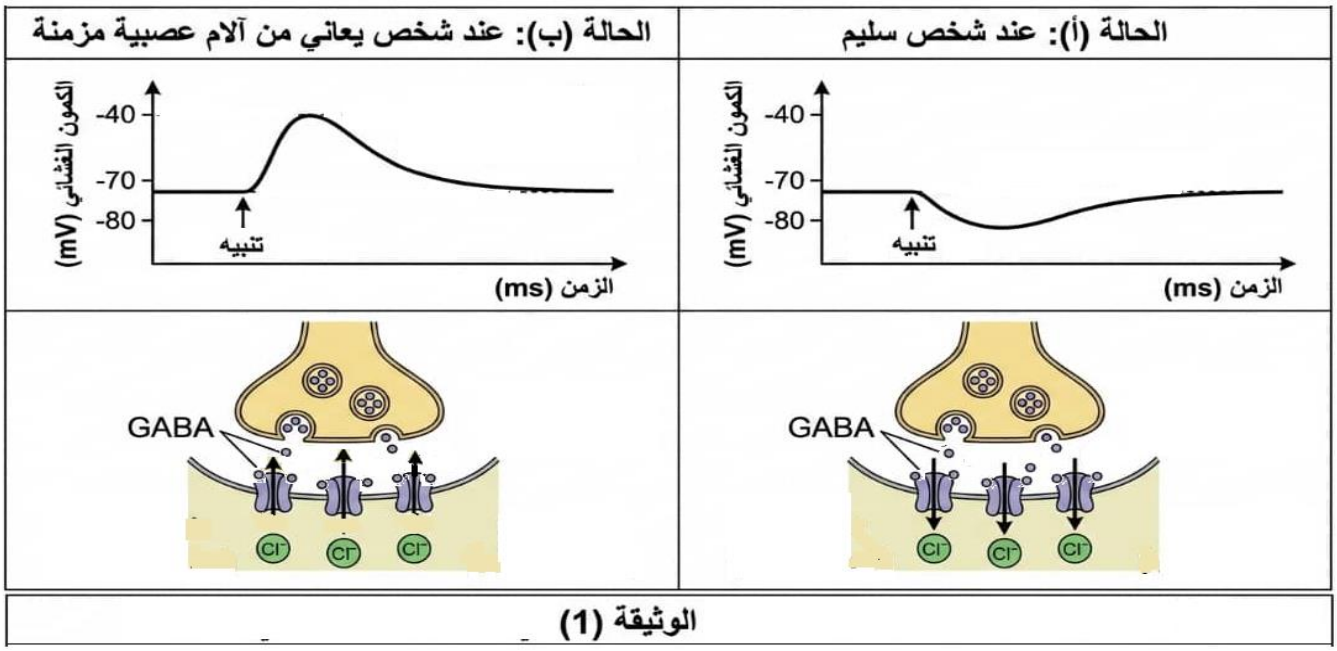
ثانوية مفدي زكرياء	اختبـــار الفصـــل الثـــاني فـــي مـــادة	السنة الدراسية 2025-2026
المستوى 3 ع.ت	علـــــــــوم الطـــــــــبيعة و الحـــــــــياة	المدة 1 سا و 30 د

التمرين الأول:

تعتمد سلامة النقل العصبي على التخصص الوظيفي للبروتينات الغشائية، خاصة تلك التي تحافظ على التدرج الأيوني للشوارد . يعاني بعض المصابين بإصابات عصبية محيطية من آلام مزمنة حادة (Neuropathic Pain)، حيث تتحول التنبيهات اللمسية البسيطة إلى آلام حادة . أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل لا يكمن في "مستقبلات الألم" فقط، بل في تغير استجابة المشابك المثبطة. لفهم الآلية الجزيئية وراء هذه الحالة المرضية ، نقترح الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تم في تجربة قياس الاستجابة الكهربائية (الكمون الغشائي) لعصبون نخاعي (في القرن الخلفي للنخاع الشوكي) إثر تنبيه ليف عصبي للـ GABA في حالتين:الحالة (أ): عند شخص سليم و الحالة (ب): عند شخص يعاني من آلام عصبية مزمنة نتيجة إصابة سابقة , النتائج ممثلة في الوثيقة (1).

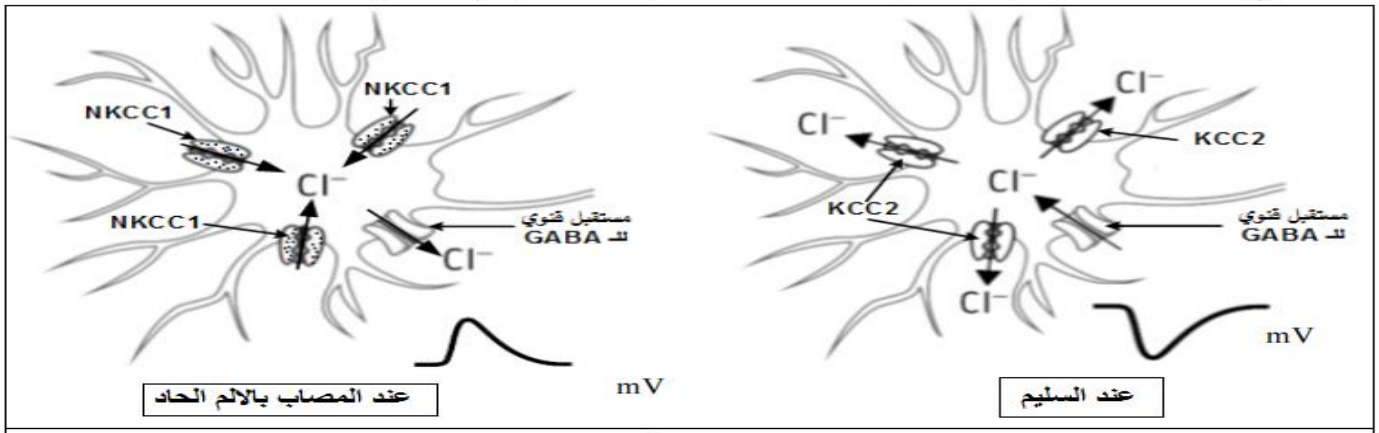


1- حلل معطيات الوثيقة (1)، مبرزاً المشكل العلمي المطروح.

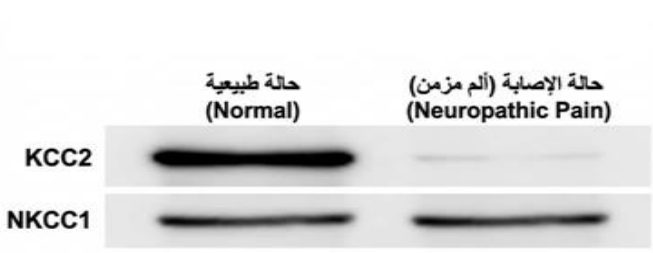
2- اقترح فرضيتين لتفسير سبب تغير استجابة العصبون بعد مشبكي عند الشخص المصاب و الذي يتسبب في الإحساس بالألم الحاد .

الجزء الثاني: للتحقق من صحة إحدى الفرضيات المقترحة تم إجراء الدراسة التالية حيث:

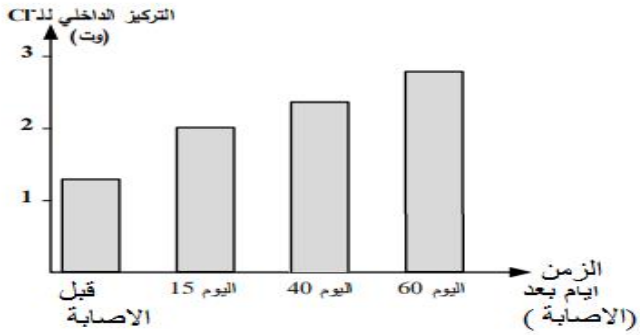
الشكل(أ) من الوثيقة (2) يبين توضع بعض البروتينات في الغشاء بعد مشبكي و المتمثلة في نوعين من المضخات شوارد الكلور (Cl^-) تدعى NKCC1 و أخرى تدعى KCC2 بالإضافة إلى المستقبلات القنوية لل GABA , الشكل (ب) من نفس الوثيقة يمثل تركيز Cl^- داخل العصبون الشخص المصاب بالألم الحاد , بينما الشكل (ج): يمثل نتائج تقنية "الهجرة الكهربائية" لقياس كمية بروتينات KCC2 و NKCC1 في الأغشية بعد المشبكية عند كل من الشخص السليم و المصاب. كما تم البحث عن المحرض الخلوي الذي أدى إلى هذا التغير عند المصابين، ركزت الدراسات على دور الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia) التي تنشط عند حدوث إصابة عصبية. النتائج ممثلة في الوثيقة (3): الشكل (أ): يمثل قياس تركيز مادة كيميائية تفرزها الخلايا الدبقية النشطة تدعى عامل BDNF في النخاع الشوكي بعد الإصابة العصبية بينما الشكل (ب): يمثل آلية تأثير عامل BDNF في العصبونات بعد المشبكية.



الشكل (أ)

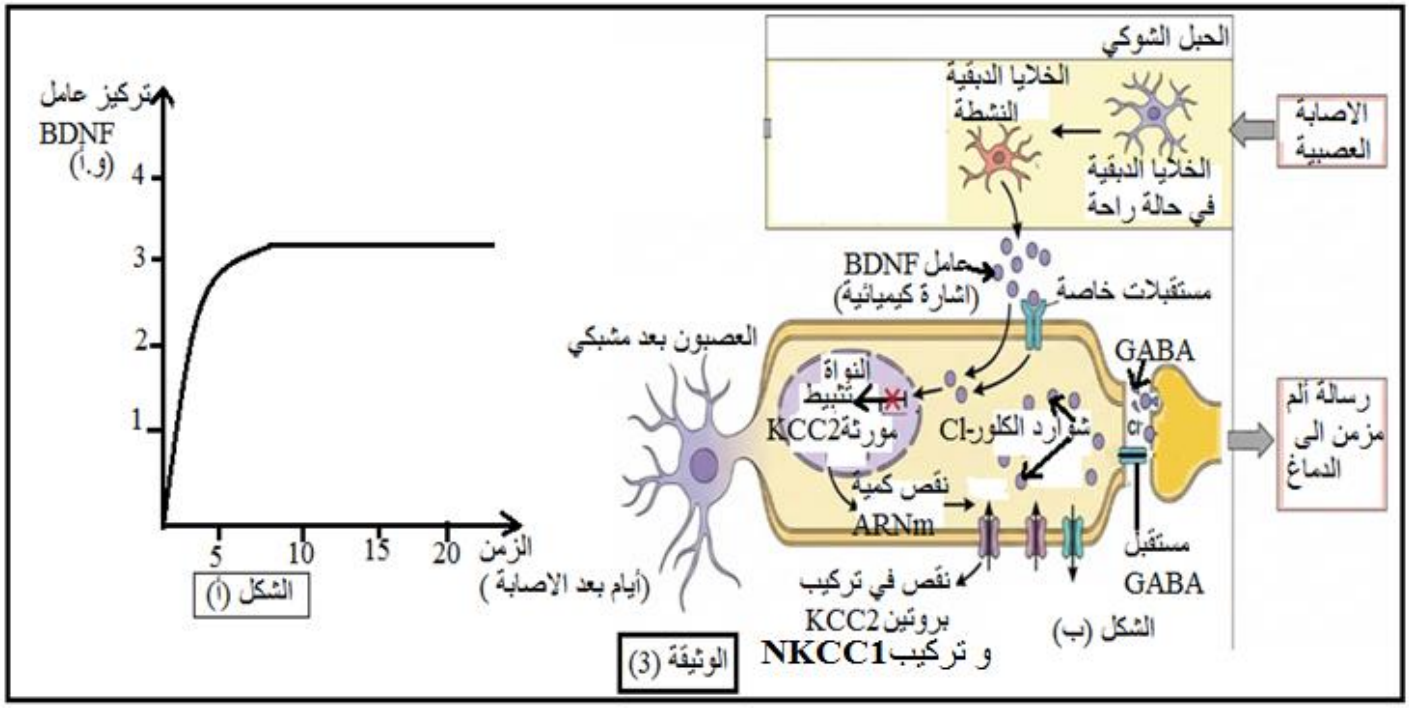


الشكل (ج)



الشكل (ب)

الوثيقة (2)



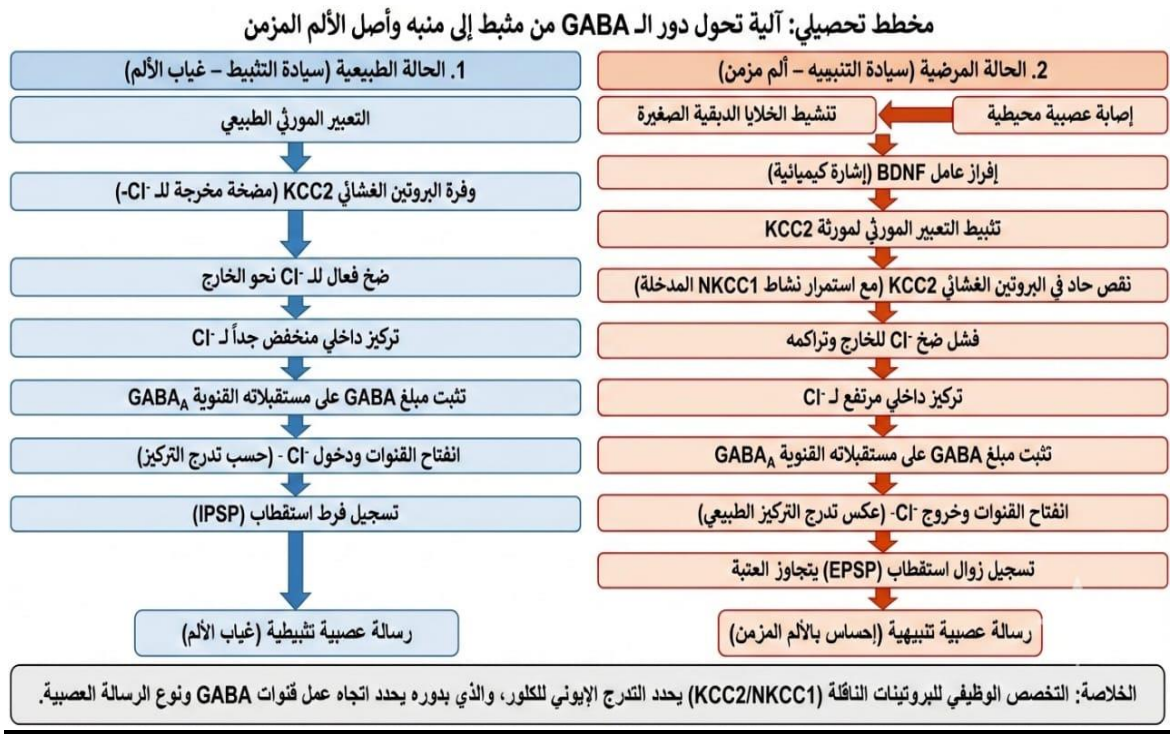
1- باستغلالك للوثيقتين (2) و (3) وضح الآلية الجزيئية التي أدت إلى فقدان ال GABA لدوره المثبط مصادقاً على صحة إحدى الفرضيات.

2- من خلال ما توصلت إليه من هذه الدراسة و مكتسباتك اقترح طريقة علاجية للألم المزمن في هذه الحالة .

<u>الجزء الثالث:</u> بناءً على ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومعلوماتك، أنجز مخطط تحصيلي يوضح دور التخصص الوظيفي للبروتينات في تحديد نوع الرسالة العصبية تثبيطية أو تنبيهيه مبرزا أصل الحالة المرضية (الألم المزمن).

التمرين	الاجابة	النقطة
	الجزء الأول : **1. تحليل الوثيقة (1) واستخراج المشكل العلمي:** عند الشخص السليم: يلاحظ أنه عند تنبيه العصبون قبل مشبكي المفرز للـGABA ، يتم تسجيل تيار أيوني نحو الداخل (دخول شوارد -Cl) يتبعه تسجيل فرط استقطاب بعد مشبكي (PPSI) في الغشاء بعد مشبكي. عند الشخص المصاب: يلاحظ أنه عند تنبيه العصبون قبل مشبكي المفرز للـGABA ، يتم تسجيل تيار أيوني نحو الخارج (خروج شوارد -Cl) يتبعه تسجيل زوال استقطاب (PPSE) بعد مشبكي يتجاوز عتبة توليد كمون عمل.	1
	الاستنتاج : عند الإصابة بالألم الحاد يتحول المشبك الGABA المثبط إلى مشبك منبه .	1
	المشكل العلمي: كيف يمكن للمبلغ العصبي المثبط (GABA) أن يتسبب في زوال استقطاب (رسالة تنبيهية) تؤدي إلى الإحساس بالألم في الحالات المرضية؟	1
	.2**اقتراح الفرضيات:** الفرضية 1: يعود الخلل لتغير في تدرج تركيز شوارد الكلور (-Cl^) بين الوسطين الداخلي والخارجي نتيجة خلل في عمل الآليات المسؤولة عن ذلك . الفرضية 2: يعود الخلل لتغير في نوع المستقبلات الغشائية للـ GABA في العصبون بعد مشبكي لتسمح بمرور شوارد موجبة بدل السالبة أو تغير في تأثير المبلغ العصبي GABA من مثبط الى منبه (تقبل أي فرضية منطقية) .	1
	الجزء الثاني **1. استغلال الوثائق وتفسير فقدان الدور المثبط:**	
	من الوثيقة (2) الشكل (أ): يظهر عند الشخص المصاب نقص حاد في كمية بروتين KCC2 (المسؤول عن إخراج الكلور) في الغشاء بعد مشبكي، مقابل تواجد بروتين NKCC1 (المسؤول عن إدخال الكلور) فيتم تسجيلPPSE سببه التدفق الخارجي لشوارد الكلور عند انفتاح المستقبلات القنوية للGABA.	1
	الاستنتاج: يتميز الغشاء بعد مشبكي عند المصاب بالألم الحاد بتواجد مضخات KCC1 حيث تضخ شوارد -Cl للداخل بدل مضخات KCC2 التي تعمل عكس ذلك ، تنشيط المستقبلات القنوية للGABA يسمح بتدفق شوارد الكلور نحو الخارج .	1
	من الوثيقة (2) الشكل (ب): نلاحظ ارتفاع تدريجي في التركيز الداخلي لشوارد الـ -Cl^ داخل هيولى العصبون بعد مشبكي بمرور الأيام بعد الإصابة.	1
	الاستنتاج : عند الاصابة بالالم الحاد تتراكم شوارد الكلور داخل هيولى العصبون محدثا تغير في تدرج التركيز بين السطح و الداخل حيث يصبح تركيز الكلور في الداخل أكبر من السطح الخارجي لغشاء العصبون .	1
	الشكل (ج) : في الحالة العادية يتم تركيب البروتين KCC2 بكمية كبيرة بينما تركب بروتين NKCC1 بكمية أقل و تعرضه على غشاء العصبون .	1
	في حالة الاصابة ينعدم تركيب بروتين KCC2 و يبقى تركيب بروتين NKCC1 فقط	

1	**الاستنتاج :** عند الاصابة بالألم الحاد يتوقف تركيب بروتين KCC2 (يتوقف التعبير المورثي لها)	
	- **من الوثيقة (3):**	
1	الشكل (أ) عند الإصابة يزداد إفراز عامل BDNF في النخاع الشوكي إلى إن يبلغ قيمة اعظمية ليثبت عندها بمرور الزمن .	
1	**الاستنتاج:** يرتفع عامل BDNF عند المصابين بالألم الحاد .	
	الشكل ب	
1	يتضح أن الإصابة العصبية تحفز الخلايا الدبقية الصغيرة على النشاط وإفراز عامل BDNF في الشق المشبكي.	
	يرتبط BDNF بمستقبلات غشائية نوعية على العصبون بعد مشبكي، مرسلاً إشارات تعمل على تثبيط التعبير المورثي لمورثة بروتين KCC2 أي كبح عملية الاستنساخ يؤدي نقص الـ ARNm إلى نقص تركيب بروتينات KCC2 وعدم توفرها في الغشاء، مما يمنع تصريف الكلور للخارج، وبالتالي تراكم شوارد الكلور في الداخل (تدرج في التركيز عكس الحالة العادية) .	
1	**الاستنتاج :** يثبط العامل BDNF تركيب بروتين KCC2 مضخات الكلور .	
	الربط :	
2	في حالة الإصابة بالألم الحاد يرتفع تركيز العامل BDNF المسؤول عن تثبيط تركيب بروتين KCC2 مضخات الكلور الضرورية لإخراج شوارد الكلور خارج الغشاء بعد مشبكي مما يؤدي الى تراكم شوارد الكلور داخل العصبون بعد مشبكي . عند تنشيط مستقبلات GABA الغشائية تخرج شوارد الكلور عبرها مما يحدث زوال استقطاب بدل فرط الاستقطاب ، فيقل نشاط و عمل المشابك التثبيطية مما يؤدي إلى استمرار حالة "التنبيه" وانتقال رسائل الألم بشكل دائم ألم مزمن و منه نؤكد صحة الفرضية 1.	
1	2- العلاج : استعمال أجسام مضادة ضد العامل BDNF تسهل عملية البلعمة و التخلص من تأثيره على الخلايا العصبية .	
	الجزء الثالث :	
3		


مخطط تحصيلي: آلية تحول دور الـ GABA من مثبط إلى منبه وأصل الألم المزمن
1. الحالة الطبيعية (سيادة التثبيط – غياب الألم)
التعبير المورثي الطبيعي
وفرة البروتين الغشائي KCC2 (مضخة مخرجة للـ -Cl)
ضخ فعال للـ Cl نحو الخارج
تركيز داخلي منخفض جداً لـ Cl
تثبت مبلغ GABA على مستقبلاته القنوية GABA$_A$
انفتاح القنوات ودخول Cl - (حسب تدرج التركيز)
تسجيل فرط استقطاب (IPSP)
رسالة عصبية تثبيطية (غياب الألم)
2. الحالة المرضية (سيادة التنبيه – ألم مزمن)
إصابة عصبية محيطية
تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة
إفراز عامل BDNF (إشارة كيميائية)
تثبيط التعبير المورثي لمورثة KCC2
نقص حاد في البروتين الغشائي KCC2 (مع استمرار نشاط NKCC1 المدخلة)
فشل ضخ Cl للخارج وتراكمه
تركيز داخلي مرتفع لـ Cl
تثبت مبلغ GABA على مستقبلاته القنوية GABA$_A$
انفتاح القنوات وخروج Cl- (عكس تدرج التركيز الطبيعي)
تسجيل زوال استقطاب (EPSP) يتجاوز العتبة
رسالة عصبية تنبيهية (إحساس بالألم المزمن)
الخلاصة: التخصص الوظيفي للبروتينات الناقلة (KCC2/NKCC1) يحدد التدرج الإيوني للكلور، والذي بدوره يحدد اتجاه عمل قنوات GABA ونوع الرسالة العصبية.