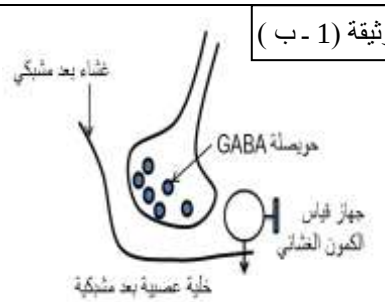
يخضع التعبير المورثي إلى آلية تنظيم تتحكم في عملية النسخ ، وفق حاجة الخلية للبروتين خلال مراحل نمو الكائن الحي ، و يعتبر المبلغ العصبي GABA نموذج يبرز أهمية هذا التنظيم ، و أي خلل في ذلك يكون له عواقب وخيمة ، مثل الصرع عند الأطفال حديثي الولادة .
لإبراز ذلك نقترح الدراسة التالية:

**. الجزء الأول :**

الوثيقة (1 . أ) تمثل نتائج دراسة تأثير قوة الميز على حركة أيونات الكلور عبر غشاء نفوذ ، و تمثل الوثيقة (1 . ب) نتائج قياس الكمون الغشائي على مستوى خلية عصبية بعد مشبكية ، قبل تنبيه العصبون (ع1) ، و بعد تنبيهه ، خلال المرحلة الجنينية و الأسابيع الأولى من الولادة ، و بعد شهرين من الولادة

| الحالة | تركيز أيونات الكلور في بداية التجربة بالمليمولار (mM) | | تركيز أيونات الكلور في نهاية التجربة بالمليمولار (mM) | |
|---|---|---|---|---|
| | الوسط (س) | الوسط (ع) | الوسط (س) | الوسط (ع) |
| 1 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 2 | 15 | 5 | 10 | 10 |
| 3 | 5 | 15 | 10 | 10 |

الوثيقة (1 - أ )

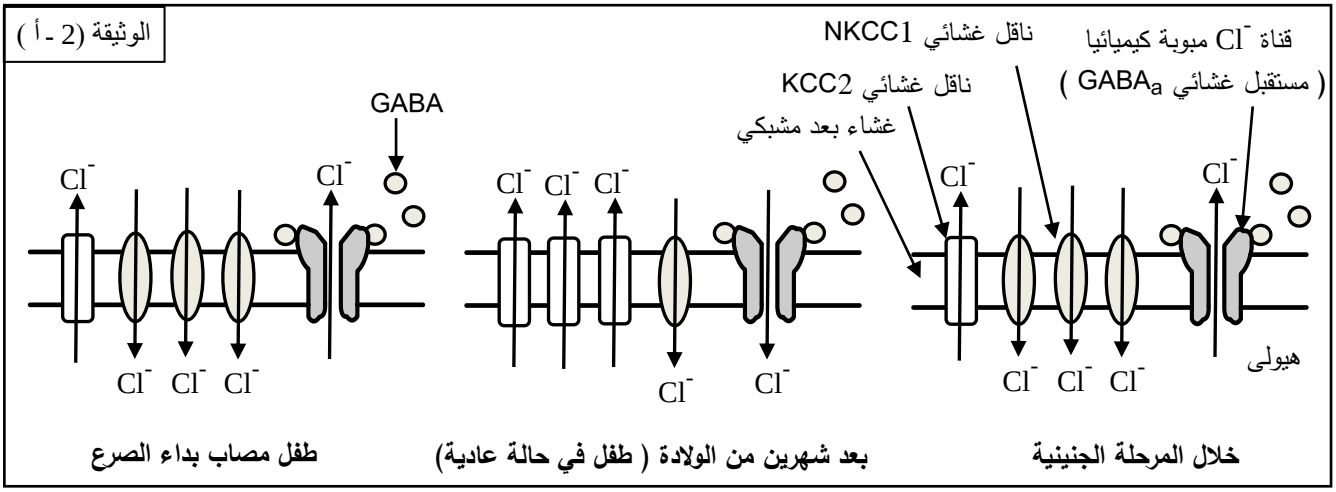
| الوثيقة (1 - ب ) | الكمون الغشائي mV | | |
|---|---|---|---|
|   | خلال المرحلة الجنينية | الأسابيع الأول بعد الولادة | بعد شهرين من الولادة |
| قبل تنبيه العصبون (ع1) | - 55 | - 65 | - 70 |
| عند تنبيه العصبون (ع1) | - 40 | - 75 | - 85 |

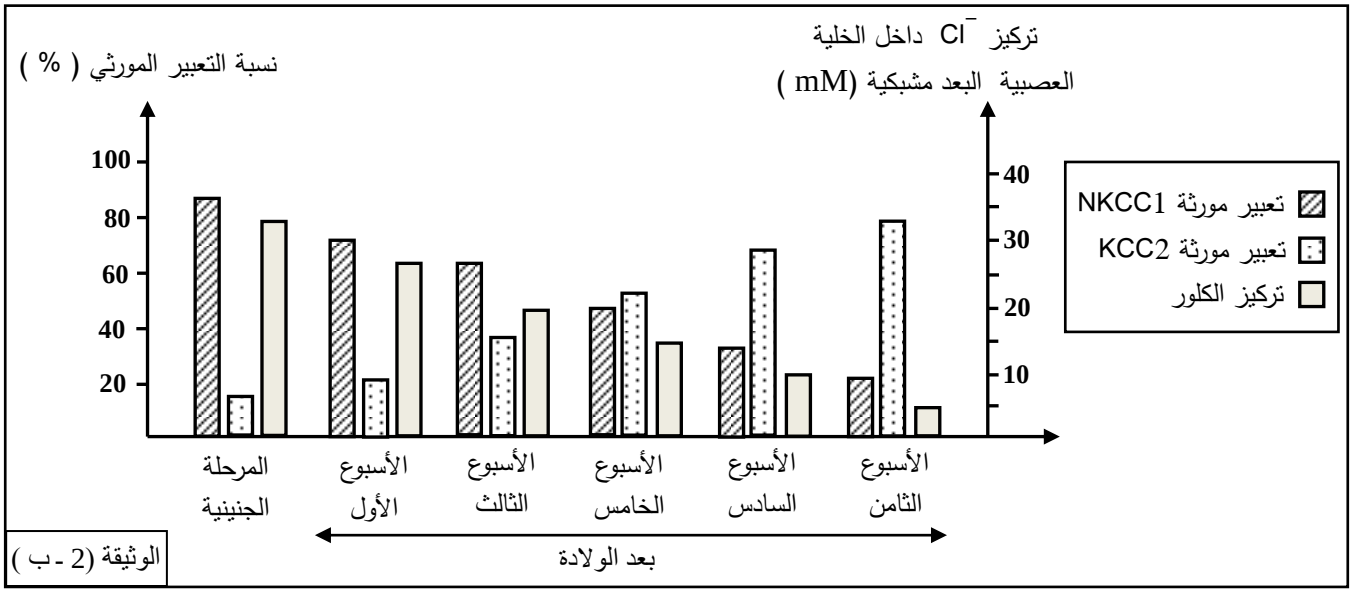
**. قدم فرضية** تقترح من خلال تفسيرا أوليا لإختلاف نتائج تسجيل الكمون الغشائي ، باستغلال معطيات الوثيقتين ( 1 . أ) و ( 1 . ب)

**. الجزء الثاني :**

**الوثيقة ( 2 . أ ) تمثل رسم تخطيطي مبسط للبنية الجزيئية لغشاء بعد مشبكي خلال المرحلة الجنينية و بعد الولادة** ، و تظهر الوثيقة ( 2 . ب) نسبة التعبير المورثي لمورثة NKCC1 و KCC2 و تركيز الكلور خلال المرحلة الجنينية و بعد الولادة .

الوثيقة (2 - أ )






**1 . تحقق** من صحة الفرضية المقترحة و **اشرح** سبب الصرع عند الأطفال حديثي الولادة، مستغلاً معطيات الوثيقتين (2 . أ) و (2 . ب)

**2 . إقترح** مبدأ علاجي لداء الصرع عند الأطفال حديثي الولادة

**. الجزء الثالث :**

بناءً على ما سبق و معلوماتك ، **وضح في مخطط** آلية النقل المشبكي بواسطة المبلغ العصبي GABA خلال المرحلة الجنينية

الحل :

## . الجزء الأول:

. **الوثيقة (1 . أ)** : تمثل نتائج دراسة تأثير قوة الميز على حركة أيونات الكلور عبر غشاء نفوذ
في الحالة (1) تركيز الوسطين (س) و (ع) متساوي و الغشاء النفوذ لا يسمح بمرور أيونات الكلور لغياب قوة الميز ، بينما في الحالتين (2) و (3)، حيث يكون هناك اختلاف في التركيز الأولي لأيونات الكلور بين الوسطين (س) و (ع)، فإن الأيونات تنتقل من الوسط الأعلى تركيزاً إلى الوسط الأقل تركيزاً إلى أن تتساوى التراكيز في نهاية التجربة.

. **الاستنتاج** : تنتقل الأيونات عبر الغشاء النفوذ وفقاً لتدرج التركيز ، من الوسط الأعلى تركيزاً نحو الوسط الأقل تركيزاً ن بفعل قوة الميز.

. **الوثيقة (1 . ب)** : **تمثل** نتائج قياس الكمون الغشائي على مستوى خلية عصبية بعد مشبكية ، قبل تنبيه العصبون (ع1) ، و بعد تنبيهه ، خلال المرحلة الجنينية و الأسابيع الأولى من الولادة ، و بعد شهرين من الولادة .

. قبل تنبيه العصبون (ع1): نسجل كمون راحة على مستوى الخلية العصبية البعد مشبكية ، بقيم مختلفة و يزداد كمون الراحة سلبيةً بعد الولادة حيث يتغير من −55mV في المرحلة الجنينية إلى −70mV بعد شهرين من الولادة.

. و عند تنبيه العصبون (ع1) الذي نهايته المحورية تفرز في الفراغ المشبكي المبلغ العصبي GABA ، نسجل خلال المرحلة الجنينية إرتفاع الكمون الغشائي ، حيث يصبح أقل سلبية ، و نسجل كمون بعد مشبكي تنبيهي PPSE بذروة بلغت −40mV و سعة 15mV ، مما يعني أن GABA لعب دور مبلغ عصبي مُنبه.

بينما خلال الأسابيع الأولى بعد الولادة و بعد شهرين من الولادة ، إنخفض الكمون الغشائي ، و أصبح أكثر سلبية ، حيث سُجِل كمون بعد مشبكي تثبيطي PPSI بذروة بلغت على الترتيب −75mV و −85mV ، و بذلك GABA لعب دور مبلغ عصبي مُثبط

. **الاستنتاج** : يختلف تأثير المبلغ العصبي GABA باختلاف مراحل النمو، يكون مُنبها خلال المرحلة الجنينية ، ثم يصبح مُثبِّطاً بعد الولادة .

. **الربط لإقتراح الفرضية تُفسر إختلاف نتائج تسجيل الكمون الغشائي:**

حركة أيونات الكلور عبر الغشاء تعتمد على تدرج التركيز و ذلك من الوسط الأعلى تركيز إلى الوسط الأقل تركيز بفعل قوة الميز

في المرحلة الجنينية يصبح الكمون الغشائي أقل سلبية ، وهذا يشير إلى خروج أيونات الكلور من الخلية البعد مشبكية إلى الفراغ المشبكي و تسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي بفعل تأثير GABA على الغشاء البعد مشبكي ، بينما بعد أسابيع ثم بعد شهرين ، يصبح تأثير GABA يؤدي إلى زيادة السلبية ، و هذا يدل على دخول أيونات الكلور من الفراغ المشبكي إلى الخلية البعد مشبكية .

هذه المعطيات تسمح باقتراح الفرضية التالية:

. **الفرضية**: يتحول دور المبلغ GABA من منبه خلال المرحلة الجنينية إلى مثبط بعد أسابيع من الولادة يرجع إلى إختلاف في تكيز الكلور الذي يكون مرتفعا داخل الخلية البعد المشبكية في المرحلة الجنينية مما يؤدي إلى خروج أيونات الكلور عبر قنوات الكلور المبوبة كيميائيا و تسجيل PPSE، ثم يصبح منخفضا بعد أسابيع من الولادة ، مما يؤدي إلى دخول أيونات الكلور ، و تسجيل PPSI .

## . الجزء الثاني:

### 1 . الوثيقة (2 . أ):

نُلاحظ وجود ناقلين غشائيين للكلور على الغشاء بعد المشبكي (NKCC1) ، (KCC2) و قناة كلور مبوبة كيميائيا.

. في المرحلة الجنينية :يظهر الناقل الغشائي NKCC1 الذي يدخل أيونات الكلور أكثر عددا ، بينما يكون الناقل الغشائي KCC2 الذي يخرج الكلور ، أقل عددا ، و عند تثبت GABA على قناة الكلور المبوبة كيميائيا ، تنفتح سامحة بتدفق شوارد الكلور من داخل الخلية البعد المشبكية الأعلى تركيز إلى الفراغ المشبكي الأقل تركيز.

. بعد شهرين من الولادة :يظهر KCC2 نسجل تغير على مستوى الغشاء البعد مشبكي ، حيث يقل عدد الناقل الغشائي NKCC1 ، و تزداد كثافة الناقل KCC2 ، و بتثبت GABA على قناة الكلور المبوبة كيميائيا ، تنفتح سامحة بتدفق شوارد الكلور من الفراغ المشبكي الأعلى تركيز إلى الخلية البعد المشبكية الأقل تركيز.

. اما عند طفل مصاب بداء الصرع يبقى عدد النواقل الغشائية مثل المرحلة الجنينية؛ حيث يظهر NKCC1 بكثافة، وعند إنفتاح قناة الكلور المبوبة كيميائية بفعل تأثير GABA، تخرج أيونات الكلور.

**. الإستنتاج:** تتحدد حركة أيونات الكلور عبر القنوات المبوبة كيميائيا المنفتحة بفعل تأثير GABA ، باتجاه خارج الخلية ، أو داخل الخلية ، حسب كثافة الناقل الغشائي السائد NKCC1 أو KCC2

**. الوثيقة (2 . ب) :**

تمثل نسبة التعبير المورثي لناقلي NKCC1 و KCC2 وتركيز الكلوريد الداخلي الكلور خلال مراحل النمو:

. في المرحلة الجنينية:

التعبير المورثي لتركيب الناقل الغشائي NKCC1 مرتفع جداً (85%)، بينما تعبير KCC2 منخفض جداً (15%) ، و يكون تركيز الكلور داخل الخلية مرتفع جدا .(33 mM)

. بعد الولادة يتغير التعبير المورثي للنواقل الغشائية ، إبتداءا من الأسبوع الاول و تستمر إلى غاية الأسبوع الثامن ، حيث يزداد تعبير مورثة KCC2 تدريجيا ، ليصبح هو السائد بنسبة 78% في الأسبوع الثامن و ينخفض تعبير مورثة NKCC1 إلى 22%

. وخلال هذا التغير في العبير المورثي ، ينخفض التركيز الداخلي للكلوريد بشكل متزامن مع ارتفاع KCC2 ليصل إلى أدنى قيمة له في الأسبوع الثامن .(5 mM)

**. الاستنتاج :** بعد الولادة تحدث علاقة عكسية بين التعبير المورثي لناقل NKCC1 والناقل KCC2 ، يزداد تعبير مورثة KCC2 وينخفض تعبير مورثة NKCC1 تدريجياً ، مؤديا إلى إنخفاض كبير للتركيز الداخلي لأيونات الكلور.

**. الربط للتحقق من صحة الفرضية المقترحة ، و شرح سبب الصرع :**

في المرحلة الجنينية تؤدي كثافة الناقل الغشائي NKCC1 إلى إرتفاع تركيز الكلور داخل الخلية البعد مشبكية ، و عند إنفتاح قنوات الكلور المبوبة كيميائية بفعل تثبت GABA ، تتدفق أيونات الكلور بقوة الميز من داخل الخلية البعد المشبكية الأعلى تركيز إلى الفراغ المشبكي الأقل تركيز عبر قنوات الكلور المبوبة كيميائيا ، و بذلك تنخفض السلبية و نسجل PPSE ( مشبك منبه ) ، وبعد الولادة بأسابيع يصبح الناقل الغشائي KCC2 أكثر كثافة فينخفض تركيز الكلور داخل الخلية البعد مشبكية ، لذلك خلال النقل المشبكي بفعل GABA ، تتدفق شوارد الكلور من الفراغ المشبكي الأعلى تركيز إلى داخل الخلية البعد مشبكية عبر قنوات الكاور المبوبة كيميائيا ، و نسجل PPSI ( مشبك مثبط )

. هذه المعطيات تسمح بالمصادقة على الفرضية المقترحة التي تنص على أن دور GABA يتحول من منبه خلال المرحلة الجنينية إلى مثبط بعد أسابيع من الولادة بفعل إختلاف ، الذي يكون مرتفعا داخل الخلية البعد المشبكية في المرحلة الجنينية مما يؤدي إلى خروج أيونات الكلور عبر قنوات الكلور المبوبة كيميائيا و تسجيل PPSE، ثم يصبح منخفضا بعد أسابيع من الولادة ، مما يؤدي إلى دخول أيونات الكلور ، و تسجيل PPSI .

**. شرح سبب الصرع عند الأطفال حديثي الولادة :**

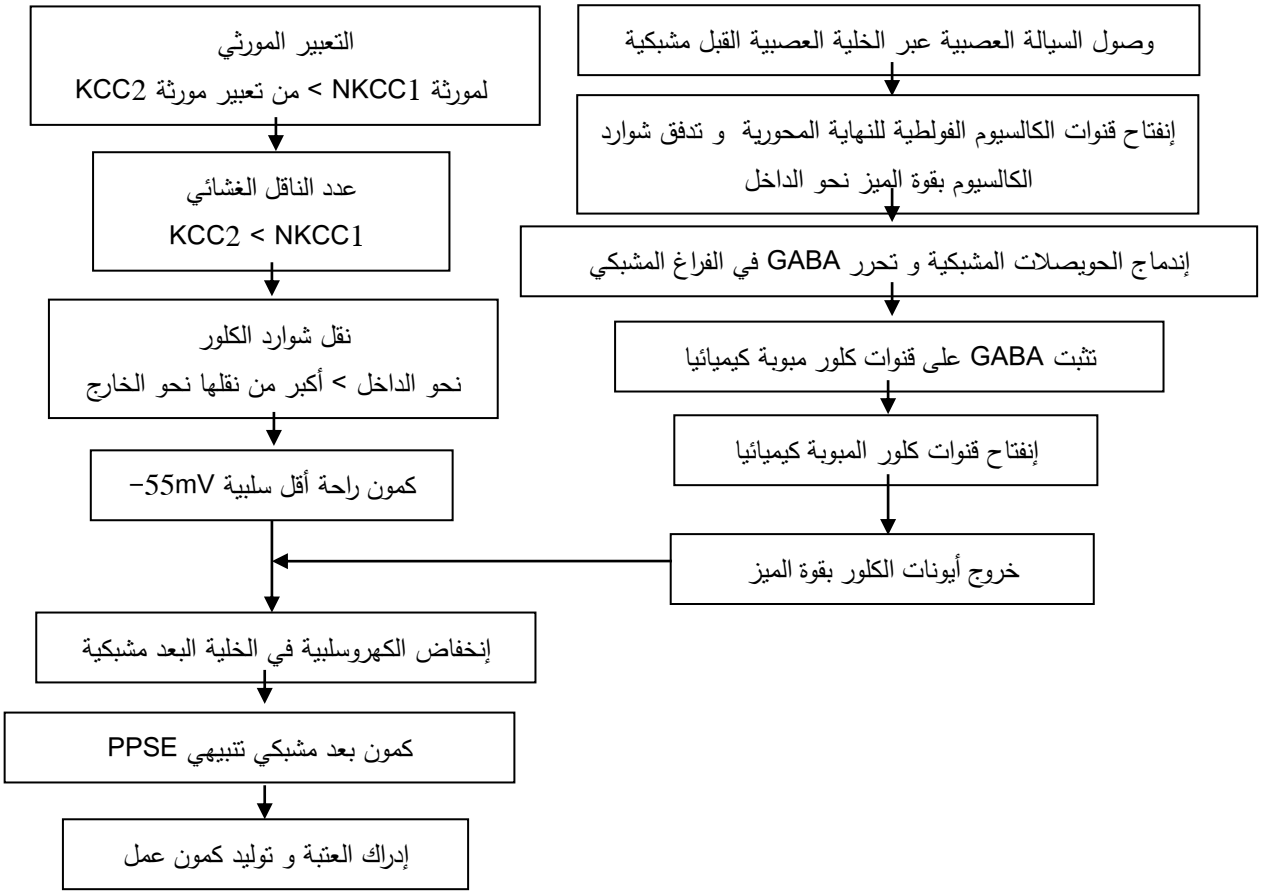
يحدث الصرع بسبب عدم تغير التعبير المورثي لمورثات النواقل الغشائية NKCC1 و KCC2 ، فيبقى عدد النواقل الغشائية NKCC1 مرتفعا و KCC2 ، و نتيجة ذلك يبقى تركيز أيونات الكلور داخل الخلية البعد مشبكية مرتفعا مثل المرحلة الجنينية ، فتبقى هذه المشابك منبهة ، وعدم وجود تثبيط يُنظم كمونات العمل التي تصبح مفرطة ، مما يسبب ظهور نوبات الصرع.

**2 . اقتراح مبدأ علاجي لداء الصرع:**

يجب أن يرتكز المبدأ العلاجي على خفض التركيز الداخلي للكلور لاستعادة وظيفة GABA المثبطة ، و يمكن أن يتحقق ذلك بفعل العلاج بدواء يثبط عمل الناقل الغشائي NKCC1 لمنع التدفق المستمر والمفرط لأيونات الكلور إلى داخل الخلايا العصبية ، فينخفض الكلور داخل الخلية البعد مشبكية ، مما يجعل اتجاه أيونات الكلور عبر قنوات GABA من الفراغ المشبكي إلى داخل الخلية العصبية البعد مشبكية و بالتالي نسجل PPSI كمونات بعد مشبكية تثبط كمونات العمل المفرطة و توقف نوبة الصرع .

## الجزء الثالث :

**. المخطط : آلية النقل المشبكي بواسطة GABA خلال المرحلة الجنينية**


التعبير المورثي
لمورثة NKCC1 > من تعبير مورثة KCC2
عدد الناقل الغشائي
KCC2 < NKCC1
نقل شوارد الكلور
نحو الداخل > أكبر من نقلها نحو الخارج
كمون راحة أقل سلبية 55mV−
إنخفاض الكهروسلبية في الخلية البعد مشبكية
كمون بعد مشبكي تنبيهي PPSE
إدراك العتبة و توليد كمون عمل
وصول السيالة العصبية عبر الخلية العصبية القبل مشبكية
إنفتاح قنوات الكالسيوم الفولطية للنهاية المحورية و تدفق شوارد الكالسيوم بقوة الميز نحو الداخل
إندماج الحويصلات المشبكية و تحرر GABA في الفراغ المشبكي
تثبت GABA على قنوات كلور مبوبة كيميائيا
إنفتاح قنوات كلور المبوبة كيميائيا
خروج أيونات الكلور بقوة الميز