

البريونات

Prions

تسبب البريونات مرض الاعتلال الدماغي الإسفنجي في الثدييات. وهي تختلف عن مسببات وناقلات العدوى مثل الفيروسات، لأنها لا ترتبط بالحمض النووي فهي مجرد جسيمات بروتينية. وهي ليست كائنات حية لذلك لا يمكن قتلها ومن الصعب تدميرها ولم يعرف لها علاج. ومع ذلك ليست كل البريونات سيئة.

في عام 1957، في مرتفعات مقاطعة بابوا بجزيرة غينيا الجديدة، انتشر مرض غامض بين أفراد قبيلة فور Fore، كان الضحايا لديهم مشكلة في الوقوف ويعانون من ضحك عفوي ورعشة غير متحكم بها، أطلق عليه المحليون اسم كورو kuru أو الاهتزاز. فشل طبيب البلدة فتسنت زيجاس Vincent Zigas وطبيب جامعة هارفرد كارلتون غايدوشك Carleton Gajdusek في الوصول إلى أسباب المرض. وقد أستبعد التسمم الغذائي أو البيئة، لكن ظل كورو شائعاً بين العائلات على أنه خلل وراثي ورجح أن يكون الاهتزاز بسبب مرض في المخ. على الرغم من نقص الالتهاب، ظن غايدوشك أن المرض بسبب التهاب الدماغ الفيروسي، وأرسل عينات إلى منزله.

الخط الزمني

1957م	1967م	1982م
درس زيجاس وغايدوشك مرض كورو في قبيلة فور في مقاطعة بابوا بغيينيا الجديدة.	طرح جريفث Griffith فكرة أن البريونات يمكن أن تتكاثر ذاتياً كالقوالب.	فصل برونزير Prusiner عامل العدوى الذي يسبب مرض الحكاك وينقص من الأحماض النووية.

الاعتلال الدماغي الإسفنجي

في عام 1959، قام الطبيب البيطري المتخصص في علم الأمراض ويليام هادلو William Hadlow بوضع قطعة نسيج من أحد ضحايا قرية كوروو تحت المجهر، فوجد أنها مليئة بالثقوب، وتعطي للدماغ شكلاً إسفنجياً. وقد تذكر الشبه بين ما يشاهده تحت المجهر وبين الصور التي شاهدها لمرض الحكاك scrapie، وهو مرض قاتل يصيب الخراف ويسبب أعراضاً من بينها الحكة وفقدان الاتزان (الترنح) والشلل. وتم اكتشاف مرض الحكاك في القرن الثامن عشر وتم تدريسه وبحته في القرن العشرين عندما أثبت العلماء أنه يمكن أن ينتقل إلى الماعز والفئران.

يعتبر مرض الحكاك ومرض كوروو من أمراض الاعتلال الدماغي الإسفنجي المعدي. وذلك مثل مرض الاعتلال الدماغي الإسفنجي البقري (BSE) bovine spongiform encephalopathy أو مرض جنون البقر الذي عُرف عام 1986 بوباء الماشية البريطانية وهو ناتج عن تناولها وجبة فاسدة من لحم أو عظام حيوانات مصابة بمرض الحكاك. أما في الإنسان، فقد نشأ داء كروتزفيلد-ياكوب Creutzfeldt-Jakob Disease CJD مثل اعتلال الدماغ الإسفنجي البقري عن طريق التلوث الطبي أو طفرات عائلية موروثة. وفي عام 1996، ظهر نوع رابع مختلف من مرض الاعتلال الدماغي الإسفنجي الذي ينتقل من خلال تناول لحم البقر المصاب به. لقد وُجد حل لمرض كوروو الغامض قبل بضعة عقود من اكتشاف مرض جنون البقر وداء

1986م	1999م	2003م
انتقل مرض جنون البقر الوبائي البريطاني الذي تحول إلى مرض الاعتلال الدماغي الإسفنجي المتغير إلى الإنسان لاحقاً.	أثبت العلماء اليابانيون أن البروتين الطبيعي يحمي خلايا مخ الإنسان.	اكتشف كي-كاندل Kandel أن البريون مثل البروتين يحمي الذاكرة.

كروتزفيلد-ياكوب المتغير. حيث كانت قبيلة فور تمارس طقوس أكل لحوم البشر من خلال طهي لحوم أقاربهم المتوفين وأكلها تكريماً لهم، وبمجرد توقفهم عن هذا التقليد توقف معه انتشار مرض كورو.

الفيروس البطيء

«لقد توقعت أن هذا المرض فيروس صغير لكنني ذهلت عندما ظلت البيانات تكشف أن مستحضراتنا تحتوي على بروتين ولا تحتوي على حمض نووي».

ستانلي بروسنر Stanley Prusiner

في ستينيات القرن الماضي، أثبتت التجارب التي أجراها كارلتون غايدوشك وجو جيبس Joe Gibbs أن فترة الحضانة بين الإصابة بمرض كورو وظهور الأعراض

طويلة وقد فسرها بصورة مبهمة على أنه «فيروس بطيء». كما اعتقد الباحثون أن مرض الحكاك من الممرضات الفيروسية أي أنه من الصعب القضاء عليه لأنه سيظل يسبب المرض بعد تخزينه في الفورمالدهيد. وعادة ما يقاوم العامل المعدي العلاجات الفعالة بالحرارة والأشعة فوق البنفسجية.

ثم في عام 1972، مكث ستانلي بروسنر في قسم علم الأعصاب في جامعة كاليفورنيا سان فرانسيسكو، وهناك درس داء كروتزفيلد-ياكوب باستخدام حيوان الهامستر القارض وفصل عنه «الفيروس البطيء». لكنه فشل مراراً وتكراراً في الكشف عن أي مادة وراثية ماعدا البروتين. وفي عام 1982، طرح بروسنر رأياً جديلاً ذهب فيه إلى أن سبب مرض الحكاك هو الجسيمات البروتينية الصغيرة المعدية التي قاومت أغلب إجراءات تعديل الأحماض النووية. وقد اختصر مصطلح «الجسيمات البروتينية المعدية» فيما بعد إلى البريون.

البروتينات المعدية

كيف يمكن للبروتينات أن تكون مُعدية؟ في عام 1967، اقترح العالم والمنظر جون جريفت John Griffith ثلاث آليات جديدة بالتصديق، الأولى هي التكاثر الذاتي حيث أن العامل

المعدي شكل منحرف من البروتين يُصنَّع تلقائيًا بمثابة قالب يحفز تكاثر الأشكال المنحرفة بصورة أكثر. وفي عام 1985، فصل برونزير وعالم الأحياء السويسري تشارلز فايسمان Charles Weissmann الجين المشفر للبريون من مرض الحكاك الذي يصيب مخ الهامستر وأثبتا أن الجين يمكن أن يُحدد في الهامستر الطبيعي والفئران والإنسان. وقد أثبت هذا أن المادة الوراثية للبريون تظهر في الخلايا. وُسِّمَ بروتين البروتين غير الطبيعي PrP^{Sc} والاختصار (Sc) يشير إلى مرض الحكاك scrapie، كما سُمي الشكل الطبيعي للبريون البروتيني PrP^C (C) والاختصار (C) يعني خلوي cellular. في عام 1992، استخدم برونزير والعالم الأمريكي فريد كوهين Fred Cohen أدوات الكمبيوتر للتنبؤ بطي البروتين، وقد اقترحا أن التركيب الثانوي PrP^{Sc} بالأساس عبارة عن «صحيفة بيتا» بينما يتكون PrP^C من تركيبات لولبية تشبه «الحلزون ألفا». ومن ثم فالبريون هو بروتين مطوي بصورة خاطئة يحفز تغيير الشكل الطبيعي.

تجمعات غير طبيعية

البريونات هي مصاصة دماء علم الأحياء الجزيئي، حيث يشمل تكاثر الحمض النووي باستخدام جديلة الـ DNA أو الـ RNA كقالب. وعلى النقيض، لا يخلق البريون نسخة من نفسه من الصفر لكنه يستخدم نفس هيئته كقالب لتحويل البروتين الموجود PrP^C إلى جزيء مصاص دماء PrP^{Sc} . ثم تحفز سلسلة التفاعلات تلك، تراكُم البروتينات أكثر فأكثر.

تعتبر صحيفة البيتا الخاصة بـ PrP^{Sc} أكثر تسطحًا من PrP^C ، مما يسمح للبريونات أن تشكل تكدسات تتحول إلى تجمعات غير طبيعية من ألياف نشوية. وتقتل هذه الألياف السامة العصبونات (الخلايا العصبية) وتحفز الخلايا النجمية لتنظيف المخلفات تاركة ثقوبًا في المخ «مرض إسفنجي الشكل». وبسبب لزوجة البريونات الشديدة، تبقى الألياف بينما تزداد

الخلايا النجمية والثقوب. وفي عام 2004، تم التوصل إلى أحد الأدلة المهمة التي تدعم فرضية البروتين فقط، عندما جلب معمل بروزينر بكتيريا لتصنيع البريونات التي تطورت إلى ألياف نشوية تتسبب في خلل وظيفي عصبي عند حقن الفئران بها. ويمكن أن تتبلور الألياف النشوية مكونة بذلك ترسبات لويحات نشوية وتحدث عملية مماثلة عند الإصابة بالأمراض العصبية.

جزيئات الذاكرة

لكن، ماذا يفعل بروتين البريون الطبيعي؟ في عام 1992، أثبت فايسمان أن PrP^C هو المستقبل في أغشية الخلايا. فعند تعديل الفئران وراثيًا مع عدم تحصين الجين المسؤول عن الإصابة بمرض الحكاك، بقيت الفئران على قيد الحياة لشهور، فظن فايسمان أن البروتين ليس ضروريًا. لكن، في عام 1999، اكتشف فريقان من الباحثين

أمراض الأعصاب

يعتبر مرض ألزهايمر والشلل الرعاش المرتبط بتجمعات غير طبيعية تترام مع السن وتقلل من القدرات الإدراكية، اختلالات عصبية مثل أمراض البريون. وليست البروتينات شبيهة بالبريونات التي تشكل تجمعات لا تعتبر عوامل ممرضة لكن يجمعها سمات متشابهة. ففي مرض ألزهايمر، يعد أكثر الأسباب شيوعًا لعتة الإنسان هو حدوث انكماش في حجم بعض مناطق القشرة المخية مع ظهور التجمعات منها الببتيد (أجزاء البروتين) وهو ما يسمى بـ«الببتا النشوية» التي تنشئ اللويحة النشوية، بينما يكون بروتين التاو tau تشابكات ليفية عصبية مبرومة داخل الخلية العصبية تعطل شبكة النقل داخل الخلايا. وعندما تنتقل الببتا النشوية أو التاو من خلية عصبية إلى أخرى، يمكن أن تبذر تجمعات جديدة. ولهذا السبب تعرف البريونات بأنها شبيهة بالبروتينات، كما تعتبر البريونات نسخًا مطوية بصورة خاطئة تحول البروتينات الطبيعية إلى تراكم غير طبيعية. وقد يشبب التكاثر الذاتي في إمدادات مهمة من البروتينات حتى تنفد، قد تسبب تجمعات البروتينات لنفسها تعقيدات (كما في مرض البريون) أو ربما يمثل السببان مشكلة. لم يعرف السبب الرئيسي في الطي الخاطئ ولم يتضح ما الذي يحفز الأمراض العصبية في المقام الأول، 10 ٪ فقط من الحالات لها علاقة بالتغيرات الجينية. ربما تكون الأمراض العصبية ببساطة ناتجة عن كبر السن مثل التعرض للصددمات أو العوامل البيئية الأخرى التي تزداد مع التقدم في السن.

اليابانيين أنه عندما حدث نقص في PrP^c عند الفئران، فقدت خلايا المخ الغلاف النخاعي (غشاء الميلين) الذي عزل النشاط الكهربائي وماتت الخلية العصبية المسماة بيركنجي Purkinje. إذن يبدو أن بروتينات البريون الطبيعي تحمي المخ بالفعل.

تم اكتشاف البريونات المفيدة في العديد من الأنواع، على سبيل المثال حدوث عشرات من التبرعم في الخميرة. وفي عام 2003، وجد عالما البيولوجيا العصبية كاوسيك سي Kausik Si وإيرك كاندل Eric Kandel أن البروتين المشبكي المسؤول عن الحفاظ على قوة الاتصال لدى أحد الرخويات CPEB Cytoplasmic polyadenylation element binding عندما يرتبط بالمRNA الرسول المنسوخ من جينات العصبونات (الخلايا العصبية)، تنتج تلك الخلايا البروتينات المطلوبة لتخزين الذاكرة. ومن الملاحظ أن إحدى نهايات البروتين المشبكي تشبه بروتين الخميرة، فعندما وضع سي وكاندل هذا البروتين في خلايا الخميرة تحول إلى بروتين. وإذا حولت - عن قصد - خلايا المخ البروتين المشبكي إلى بروتين، فسيكون ثمة تأثير ثانوي عارض يضمن حفاظ الخلية على إنتاج البروتين. وهذا يُفسر لنا كيف يحافظ تكاثر البروتينات ذاتياً على الذاكرة طويلة الأجل.

الفكرة الرئيسة

تستطيع البروتينات المتكاثرة ذاتياً أن تتلف المخ أو تحميه