

# الإجهاد

## Stress

خروجًا من منطقة الراحة، عندما تصبح بيئة الكائن الداخلية غير مستقرة تؤدي إلى الإجهاد وفقد الاستتباب. وتشتمل مسببات الإجهاد على الحرارة والبرودة والجوع والجفاف والإصابات المادية والفسولوجية، التي يمكنها جميعًا أن تحفز الاستجابات المادية التي لا تكون مفيدة دائمًا.

كيف تستجيب الكائنات لظروف مسببات الإجهاد؟ أحد الإستراتيجيات تُرجع الاستجابة للحركة، فمثلًا تطوي نباتات ميموسا بوديكا أو المستحية الحساسة أوراقها الرفيعة عند لمسها، بينما يستطيع كثير من الحيوانات أن يلف نفسه في شكل كرة ليحمي نفسه من العالم الخارجي كما يحدث في قمل الأشجار وحيوان المدرع، كذلك الخُمارة أو الثمالة بالنسبة للإنسان. ويعتبر الهروب أيضًا أحد الخيارات، لكن الأشجار لا تبحث جذورها والقواقع لا تذهب إلى أي مكان سريعًا. وتسبب التغيرات البيئية السريعة ضررًا بغض النظر عن انتقال الكائن لكن، لماذا طورت الحياة آليات متماثلة لتتصدى للإجهاد المفاجئ.

### الخط الزمني

| 1948م                                                               | 1936م                                                         | 1936م                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| أثبت هينش Hench أن العلاج بالكورتيزون يخفف من أعراض التهاب المفاصل. | فصل كيندال Kendall الكورتيزون وهرمونات أخرى من الغدة الكظرية. | طرح سيلي أن الإجهاد المزمن يؤدي إلى متلازمة التكيف العام. |

## أليفة الظروف القاسية

تزدهر بعض الميكروبات في ظروف، قد تكون مزعجة ومجهدة للكائنات الأخرى أو حتى قاتلة. تعتبر البكتيريا والعائيات من الكائنات أليفة الظروف القاسية Extremophiles. فهي تألف الحرارة حيث أنها تتكاثر عند درجة حرارة  $121^{\circ}\text{C}$  ( $250^{\circ}\text{F}$ )، كما تألف الملح أي تعيش في مستويات عالية من الملح وأيضًا أليفة للأحماض أي تفضل أن تكون حموضتها أقل من 3. استغل الباحثون هذه القدرات في التكنولوجيا البيولوجية. وأفضل مثال على ذلك المستحرات المائية Thermus aquaticus حيث قاموا بفصل البكتيريا من الحمة الفوارة في حديقة يلو ستون Yellow Stone الوطنية عام 1969 وهناك اكتشفوا واحدًا من الإنزيمات تالك بوليمراز الذي تم فصله فيما بعد ويستخدم الآن في نسخ الـDNA في المختبرات حول العالم. ويعتبر ميكروب مكورة المقاومة للإشعاع Deinococcus radiodurans أغرب أليف للظروف القاسية حتى أنه لقب بـ«كونان البكتيري» فقد تم اكتشافه في عام 1956 بعد محاولات العلماء تعقيم علبة بيف كوناورد من خلال تدميرها بالأشعة الأيونية. في عام 2006، أثبت عالم الأحياء الفرنسي الكرواتي ميروسلاف رادمان Miroslav Radman أن تحطيم جينوم الكائن يحفز آلية إصلاح خاصة بالـDNA، باستخدام مادة وراثية غير مدمرة كمرشد في حياة الكروموسومات مرة أخرى معًا.

## الصدمة الحرارية

في أحد أيام عام 1962، فحص عالم الوراثة الإيطالي فيروتشيو ريتوسا Ferruccio Ritossa كروموسومات ذبابة الفاكهة تحت المجهر ولاحظ أن بعض الأجزاء منتفخة قليلًا. وبعد فحص الحاضنة التي استخدمها لإنهاء الخلايا أدرك أن زميله قد رفع درجة حرارتها. حيث تكون الكروموسومات طبيعية عند درجة حرارة  $25^{\circ}\text{C}$  ( $77^{\circ}\text{F}$ ) لكن عندما احتضن الخلايا عن عمد لمدة 30 دقيقة في درجة

2013م

طرح بونسترا Boonstra أن بعض الحيوانات البرية لا تعاني من إجهاد مزمن.

1984م

أثبت بيلهام Pelham أن بروتينات الصدمات الحرارية تساعد الخلايا على الشفاء من التلف.

1962م

اكتشف ريتوسا أن استجابة الصدمة الحرارية تظهر في مناطق الكروموسومات المنتفخة.

حرارة  $30^{\circ}\text{C}$  ( $86^{\circ}\text{F}$ )، ظهرت انتفاخات. كان ذلك بعد عام من إثبات سيدني برينر Sydney Brenner أن المعلومات الوراثية في الـ DNA تُحمل إلى البروتين الصانع للريبوسومات من خلال الجزيء المتوسط - الـ mRNA الرسول - واعتقد ريتوسا أن كروموسوماته انتفخت لأن النشاط الجيني صنع الـ RNA، لكن البروتين المشفر لم يُفصل حتى عام 1975. كما أن ذلك يتم في استجابة للإجهاد الناجم عن درجة الحرارة، لذلك سُمي ذلك بروتين الصدمة الحرارية 70 - heat shock protein 70 (HSP70).

«أي شيء يسبب الإجهاد يهدد الحياة ما لم يتم تلبيته باستجابات تكيفية كافية وبالعكس أي شيء يهدد الحياة يسبب الإجهاد والاستجابات التكيفية».

هانز سيلي Hans Selye

تعتبر بروتينات الصدمة الحرارية ضرورية للخلايا. حيث تتأثر العمليات الأيضية بالحرارة ويتحكم تغير الحرارة في طي البروتينات. ويمكن للبروتينات المطوية خطأ أن تتفاعل وتتكدس بشكل غير طبيعي كما

هو الحال في الأمراض العصبية الانتكاسية neurodegenerative مثل ألزهايمر. في عام 1984، أثبت عالم الأحياء البريطاني هيو بيلام Hugh Pelham أن الحرارة تحفز تكديس البروتينات في خلايا الفأر والقرد. لكن يسمح بروتين الصدمة الحرارية 70 للخلايا أن تلتئم أسرع. فيما بعد طرح بيلام أن بروتين الصدمة الحرارية 70 يعمل عن طريق ربط البنى غير الطبيعية ويساهم في انبعاث البروتينات الصحيحة المطوية. يوجد العديد من بروتينات الصدمة الحرارية، جميعها تنتمي إلى مجموعة «الشابرونات الجزيئية Chaperones» التي توجه البروتين المطوي.

يتم فحص الإجهاد الخلوي عن طريق «عوامل الصدمة الحرارية» المرتبطة بمفاتيح الـ DNA وتنشط الجينات. حيث تشفر تلك الجينات بروتينات الصدمة الحرارية بعد أن يتم نسخها للـ RNA الذي (يسبب انتفاخات الكروموسومات). كما تثبط عوامل الصدمة الحرارية الـ DNA عن طريق البروتينات الأخرى، لكن الحرارة تغير شكلها وتحفز على تركها. توجد عوامل عبر الحياة من الخلايا المعقدة إلى البكتيريا. وعلاوة على ذلك، تعتبر الحرارة هي المسبب الوحيد للإجهاد الذي يحفز الاستجابة.

## أنظمة الهرمون

يعتبر الإجهاد الفسيولوجي هو استجابة الكائنات متعددة الخلايا للبيئة العكسية، لكن الإجهاد يأتي من الداخل أيضًا كما هو الحال عندما يدرك مخ الإنسان القلق. حيث توجد خلايا بعينها حساسة لمسببات الإجهاد، على سبيل المثال تحتوي الدودة الخيطية على خليتين عصبيتين حساستين للحرارة تحفز انبعاث الهرمونات لبث إشارات الإجهاد حول الجسم.

تحدد أغلب الفقاريات استجابات الإجهاد عبر الهرمونات من خلال محورين من الإجهاد هما الكاتيكولامينات catecholamines مثل الأدرينالين الذي يعظم من فرص البقاء على المدى القصير، ومنشطات تسمى القشرية السكرية (GC) glucocorticoid تلك التي تعد الجسم بأكمله لظروف غير ملائمة على المدى الطويل. ويستخدم العديد من اللافقاريات نظامًا مماثلًا إن كان بهرمونات مختلفة. أما النباتات فهي متطيرة إلى حد بعيد حيث تتكيف خلاياها في اتجاه توقع الأسوأ، إلا إذا تبينت من هرمونات النمو المعروفة بالجبرلينات gibberellins (هرمون نمو نباتي).

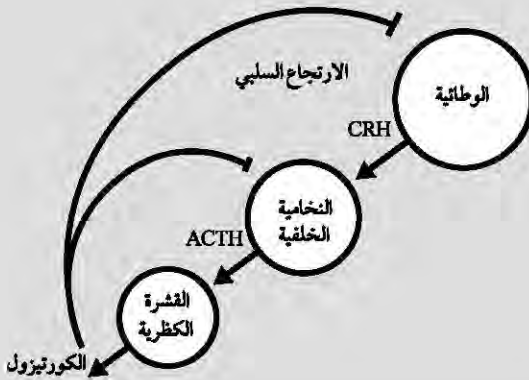
لقد تم تسخير قدرات القشرية السكرية في الطب، ففي عام 1936 فصل عالم الكيمياء الحيوية الأمريكي إدوارد كيندال ستة مركبات منشطة من الغدة الكظرية لبقرة، تلك التي حسنت من القوة العضلية للكلاب والفئران. كان المركب E لكيندال فعالاً بشدة لكنه لم يحصل منه إلا على كمية قليلة. وبالرغم من ذلك، قام الكيميائي الصناعي لويس ساريت Louis Sarett بتركيب المركب E اصطناعياً، وفي عام 1948 كان المركب متاحاً للتجريب على الإنسان. فقد أعطاه فيليب هينش Philip Hench طبيب عيادة مايو Mayo لسيدة كسيحة مصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي، في غضون أسبوع كانت السيدة خارج المستشفى وذهبت في رحلة تسوق.

لقد أعيدت تسمية المركب E لكيندال فأصبح الكورتيزون الذي رُحب به كعقار أعجوبة بسبب خواصه المضادة للالتهابات بالرغم من آثاره الجانبية مثل حبس المياه في الجسم والذهان. وفي عام 1985، استطاع فريق بقيادة عالم الوراثة رونالد إيفانز Ronald evans أن يحددوا مستقبل

القشرية السكرية فوجدوه بداخل كل خلايا الفقاريات تقريباً، فيما بعد تم اكتشاف أن الكورتيزون عبارة عن جزيء غير نشط، لكن الجسم يحوله إلى هرمون نشط مماثل للكورتيزول cortisol. فبمجرد أن يدخل الخلية يرتبط بمستقبله ويغير في النهاية نشاط الآلاف من جيناته.

## الاستجابات الفسيولوجية

يتحفز جهاز الاستجابة الوطائي -النخامي -الكظري الحديث عن طريق مسببات الإجهاد (محفزات الإجهاد). بعد تأشير الجهاز العصبي السمبثاوي للغدد الكظرية تبعث هرمونات كاتيكولامينات (هرمون الأدرينالين وهرمون النورأدرينالين)، تصنع الغدد الوطائية هرمون موجهة القشرة المطلق، الذي يحفز الغدة النخامية لتبعث هرمون موجهة قشرة الكظر. ويتشابه ذلك مع الغدد الكظرية التي تفرز هرمونات القشرية السكرية التي تدخل الخلايا وتنشط الجينات وتوقف من الاستجابة للإجهاد من أجل الاستتباب وحلقة الارتجاع السلبي.



## الإجهاد الطبيعي

عرف خبير الهرمونات هانز سيللي الإجهاد بأنه «استجابة الجسم غير المحددة لأي طلب». وبعد دراسة تأثيرات العوامل الضارة المتنوعة على الفئران في المختبر عام 1936، اقترح أن التنشيط المزمن للإجهاد يؤدي إلى متلازمة التكيف العامة، وهي عبارة عن مسببات إجهاد متنوعة تسبب دائماً أعراضاً مماثلة. وقد تتطابق تلك الأعراض مع تأثيرات للكورتيزول وتعلق إصلاح تآكل وتمزق التكبدس. وبالرغم من ذلك

أثبتت الدراسات أن مسببات الإجهاد لها علم أمراض.

لقد انبثق الإجهاد كمفهوم من دراسة الحيوانات في البيئات الاصطناعية، الذي قد لا يحدث في الجماعات (العشائر) الطبيعية في حين يقتل الإجهاد على المدى الطويل النوع البشري ويقيده. كما تواجه الحيوانات البرية الإجهاد المزمن باستمرار ومازال الكثير منها لا يموت بسبب استجابات الإجهاد وإنما بسبب الجوع. في عام 2013، استعرض الفيزيائي الإيكولوجي رودى بونسترا Rudy Boonstra العديد من حالات الافتراض، كواحد من أكثر التفاعلات المجهدة في الطبيعة، مقارنة بمستويات القشرية السكرية المنتجة من الفريسة. لا يبدو أن اليرانب القطبية وفئران الحقول قلقة بشأن حيوان ابن عرس، كما تبدو أن علاقة الأيائل بالذئب خالية من الإجهاد نسبياً، حيث يحيا الأرنب البري وسنجاب الغابات في خوف بسبب المفترسات. ولذلك، اعتقد بونسترا أن هذه الانعكاسات اختلفت في تاريخ الحياة، وقد حرك الانتخاب الطبيعي بعض الأنواع لتعتاد على استخدام مسببات الإجهاد، ومن ثم لم تُصَبْ هرموناتها بالجنون.

### الفكرة الرئيسة

**يمكن لاستجابات الإجهاد الفسيولوجي أن تنفع الكائنات الحية أو تضرها**