

## الفصل الخامس

### طبيعة المسبب (البريون)

أجريت مئات الأبحاث والدراسات لمعرفة طبيعة مسبب مرض الاسكرايبي وجنون البقر بعد ذلك. وبناء على هذه الدراسات فقد وضعت النظريات لحقائق ومشاهدات هذه المسببات وفيما يلي أهم هذه النظريات:

من دراسة الخواص الفيزيوكيميائية لهذا المسبب اتضح أنه بالصغر الكافي بحيث يمكنه العبور من المرشحات البكتيرية ولذلك عرف بأنه فى حجم الفيروس أو أقل من حجم الفيروس كثيراً (Subviral size) ولكن له خواص أخرى تختلف عن التى تميز الفيروسات وهى:

قدرته على إحداث المرض بالرغم من معاملته بمعاملات فيزيقية كيميائية تؤدى إلى إعطاب الفيروسات وقتلها مثل الحرارة، الأشعة المتأينة، الأشعة فوق البنفسجية (حتى إنه يقاوم الحرارة الشديدة أثناء تصنيع المخلفات الحيوانية).

لا يحدث استجابة مناعية أو حث الجهاز المناعى على إنتاج أى نوع من الأجسام المناعية المضادة فى جسم العائل بعكس الفيروسات والمسببات المرضية الأخرى مثل البكتيريا وغيرها.

لا يحدث أى تغيرات التهابية فى الجهاز العصبى المركزى أو أى أنسجة أخرى لذلك لا توجد له أى كواشف سيرولوجية تشخيصية مثل الفيروسات.

ثباته غير العادى، وعدم إحدائه أى مناعة أدى إلى أن بعض العلماء عرفوه على أنه فيروس بطيء غير مألوف (Unconventional slow virus).

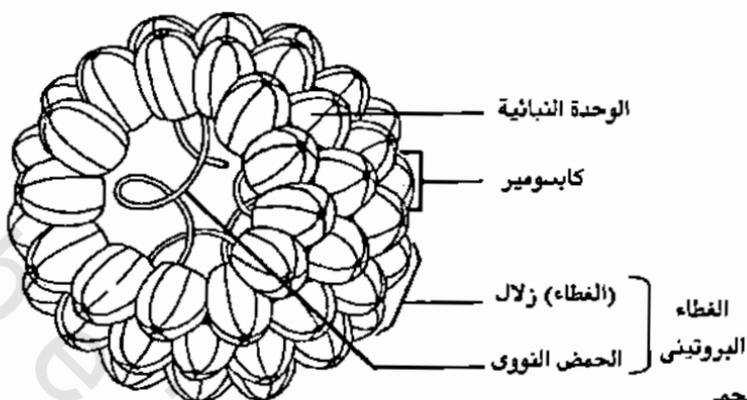
وبالرغم من عدم معرفة طبيعته فإن الأبحاث والدراسات لم تتوقف لمعرفة خواصه البيولوجية والمرضية (Pathogenesis) وكذلك لمعرفة تميزه بطول فترة حضانة المرض التى تمتد إلى سنوات عديدة.

وقد تمكن بعض العلماء من تصنيف مسبب مرض الاسكرايبى الذى يصيب الأغنام إلى ١٠ عترات (أنواع) عن طريق دراسة خواص فترة حضانة المرض وكذلك شدة المرض ومدى تواجده فى مواقع الإصابة الهستوباثولوجية والتي يحدثها المسبب فى الجهاز العصبى المركزى. وقد تمكنوا من معرفة أى من هذه العترات عن طريق حقن الفئران وقياس الخواص البيولوجية التى تحدثها فى هذه الفئران وكذلك تمكن العلماء من تصنيف ثلاثة عترات عن طريق حقن حيوان الهامستر.

ولأن هذا المسبب يشبه البكتريا والفيروسات فى بعض الخواص - وذلك بقدرته على تغيير عترته والقدرة على الطفور - اعتقد بعض العلماء أن له جهازا وراثيا أوجينوم. ممثلا فى الحمض النووى (الشريط الوراثى) الذى يكسبه هذه المقدرة على التغير فى الضراوة. ولكنهم لم يستطيعوا حتى يومنا هذا من اكتشاف أى نوع من الحمض النووى [ ويلجأ العلماء إلى استخدام الأشعة فوق البنفسجية لإعطاب الحمض النووى إن وجد كما فى الفيروسات ولكن هذا المسبب لم يتأثر بذلك مما يدل على عدم وجود حمض نووى خاص به ]. فاتجه بعض العلماء إلى وصفه بأنه يشبه نوعا من الفيروسات التى تصيب النباتات وتمتاز بخواص غير عادية أى «فيرينو - Virino» على افتراض أن البروتين أو الغشاء الهام لحماية حمضه النووى مصدره من خلية العائل وأن هذا البروتين من خلية العائل لا يحمى الجهاز المناعى للعائل على تكوين أجسام مناعية ضد هذا البروتين ولكن التجارب لم تنجح فى إثبات ذلك.

ثم اتجه العلماء إلى وصفه بأنه وسط ما بين فيروس مألوف وما يسمى Viroids [ أى أجزاء من حمض نووى معين لا يحتاج إلى تصنيع بروتين أو حماية نفسه داخل خلية العائل كما فى بعض الأنواع الموجودة فى النبات وتؤدى إلى أمراض ] ولكنها محاولات باءت بالفشل.

وقبل عرض النظريات العلمية الحديثة بطبيعة هذا المسبب وإثباتها، يجدر أن يلم القارئ بطبيعة الفيروسات وسوف نوجزها بهذا الإيضاح البسيط:



شكل (٧ - أ) تركيب الفيروس

(الذي يحمي  
الشريط الوراثي  
أو الحمض النووي)

### كيفية حدوث العدوى للخلية

يستقر الفيروس على سطح الخلية ثم يتسرب الفيروس إلى الخلية ويتحرر من غشائه (وفي بعض الفيروسات تتخلص من غشائها أثناء عملية الادمصاص على سطح الخلية وليس بعد وتتسرب المادة الوراثية للفيروس داخل الخلية. والخلية تنتج أيضاً أنزيمات تساعد في إذابة الجسيمات وكذلك تساهم في إزالة غشاء الفيروس.

### تكاثر الفيروس داخل الخلية (شكل ٨):

يبدأ التكاثر بوقف العمليات الحيوية للخلية ومن ثم تبدأ مواد خاصة عبارة عن أنزيمات في التكون لتستخدم لبناء جزيئات حامض النواة التي تشبه تماماً جزيئات الفيروس وبعد ذلك يبدأ تكوين زلايات الكابوسيدات للفيروس ولأجل بناء سلاسل الأحماض النووية للفيروس يتحكم الحمض النووي للفيروس في تشغيل الجينات الخاصة ببناء بروتينات الفيروس وكذلك لانقسام الحمض النووي للفيروس وبعد أن تتزايد أعداد الحمض النووي للفيروس تبدأ عملية تجميع أجزاء الفيروسات كأنها ورشة تجميع ثم إلى خط التجميع الرئيسي كأنها مصنع سيارات وخطوط إنتاج.

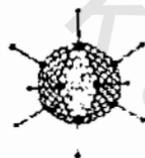
وطرق تكاثر الفيروسات تختلف حسب أنواعها. لا تتألف من عمليات عامة وحسب بل تتميز بخصائص مميزة أيضا. ففيروسات الجدري تتكاثر في سيتوبلازم الخلية والفيروسات الغدية تتكاثر في النواة وهكذا والأنظمة الحيوية لتخليق وبناء البروتين للخلية وكذلك لبناء الحمض النووي للفيروس.



فيروس الجدري



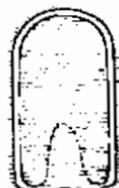
فيروس شلل الأطفال



الفيروسات الغدية



فيروس هيربس



فيروس مرض الكلب

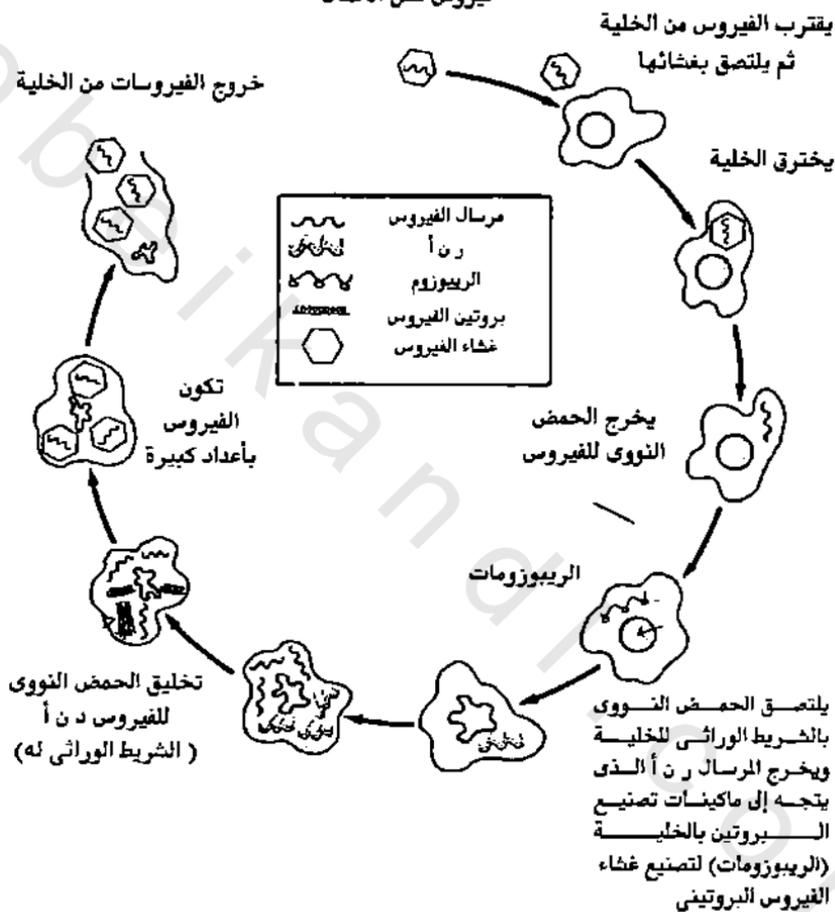


فيروس الانفلونزا



شكل (٧ ب) تركيب وأشكال الفيروسات

فيروس شلل الأطفال



شكل (أ) طريقة تكاثر الفيروس بالخلية

تملك هذه الفيروسات آليات خاصة تغير تفاعل حامض الريبونيوكلريك (الشريط الوراثي) للخلية، من إيجاد البروتين إلى إيجاد حامض النواة المشابه. وتحتاج هذه المجموعة إلى كمية كبيرة من بروتين أو زلال الغشاء لتكوين جسيمات فيروسية. مهما كانت بساطة حامض الريبونيوكلريك للوهلة الأولى، فإنه يحتوى على فيروسات من هذه المجموعة حتى ١١٠٠ حامض أمينى، مما يتطلب دقة ذاتية بوجه خاص، فى تتابع التجميع للفيروسات.

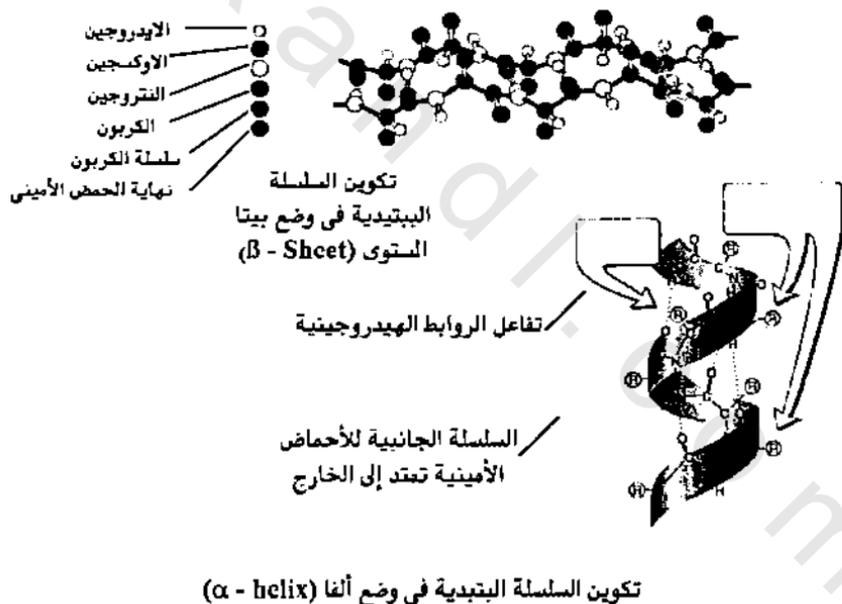
يجرى تجميع الفيروسات البسيطة بصورة عفوية وبشكل انفجار على أثر تجمع الكمية الضرورية لحامض النواة والبروتين. إن فيروسات الحيوانات حديثة الولادة تستمر فى وجودها داخل الخلية حتى مرحلة نضوجها الكامل. هذا ويمكن أن تتجمع عشرة آلاف جسيم فيروسى فى خلية واحدة قبل أن تنهار الأخيرة. وتجدر الإشارة أيضا، إلى أن فيروسات النخاع السنجاىى والتهاب الدماغ والجدرى تسبب انهيارا سريعا للخلايا، ومن ثم خروج جميع الجسيمات فى آن واحد، مع أن أغلبية فيروسات الحيوانات والإنسان تقوم بعدة دورات من التكاثر قبل انهيار الخلية. وهكذا تقوم عدة أجيال من الفيروسات الناشئة بإضعاف الخلية حتى انهيارها بصورة كاملة. هذا ويحكم على طابع العدوى وفقا لسرعة انهيار الخلية، الذى لا يتم دائما بصورة كاملة وشاملة. وإنما أحيانا، قد تبدو الخلية سليمة بشكلها الظاهرى، غير أن تركيبها الداخلى قد أصابه الانحلال.

### ”Prions“ البريونز - البريون :

لم يعرف حقيقتها حتى الآن إلا أنها جزئيات بروتينية تخلق بمساعدة البروتين البريونى الطبيعى والموجود طبيعياً فى خلايا الحيوانات الثديية ومنها الإنسان. والبروتين الطبيعى يصنع داخل الخلية ويتحكم فى إدارة وتنظيم تصنيعه جين البريون (Prion gene) الذى يوجد فى الشريط الوراثى على الذراع القصيرة للكروموسوم رقم ٢٠ فى الإنسان، وفى الفئران يوجد على الكروموسوم رقم ٢ وفى الأغنام الكروموسوم رقم ٧ وفى الماشية الكروموسوم رقم ١١.

كما يوجد جين آخر بجوار البريون وهم يتحكم فى تحور بروتين الجين الطبيعى ويسمى البروتين الذى يصنعه بروتين (Y) ويعتبر الحاجز البيولوجى بين الأنواع المختلفة من الثدييات وهو أيضاً يتحكم ويحور الإصابات العصبية الباثولوجية.

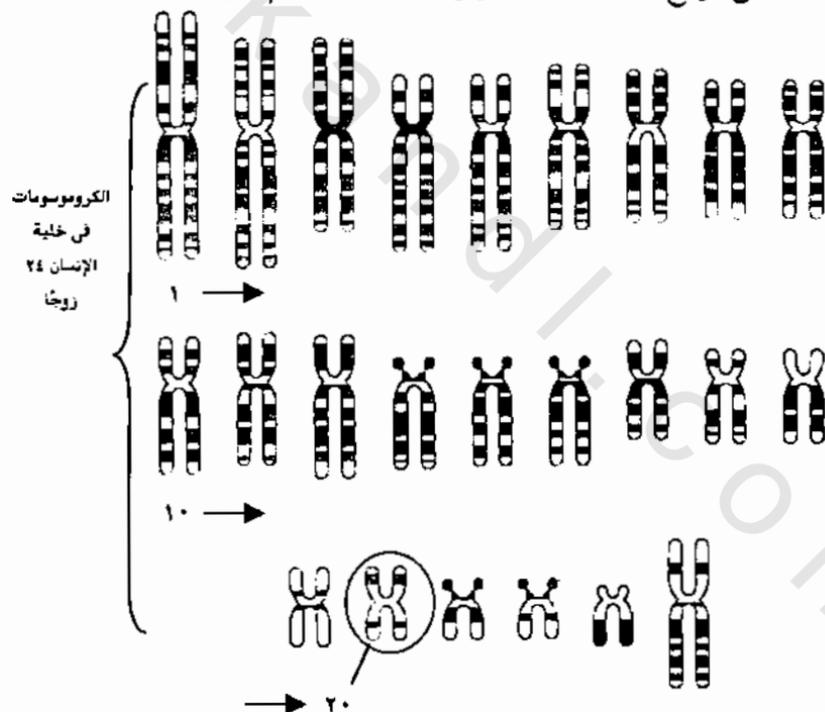
كما وجد أن هناك نوعاً آخر من البروتينات فى الخلية - بروتين أكس (Protein X) ويسمى (Chaperones) وهو هام لحفز التغيرات والتشكيل البعدى للبروتين الطبيعى PrP<sup>C</sup> فى الفراغ حتى يتم تكوين البرايونز PrP<sup>Sc</sup>.



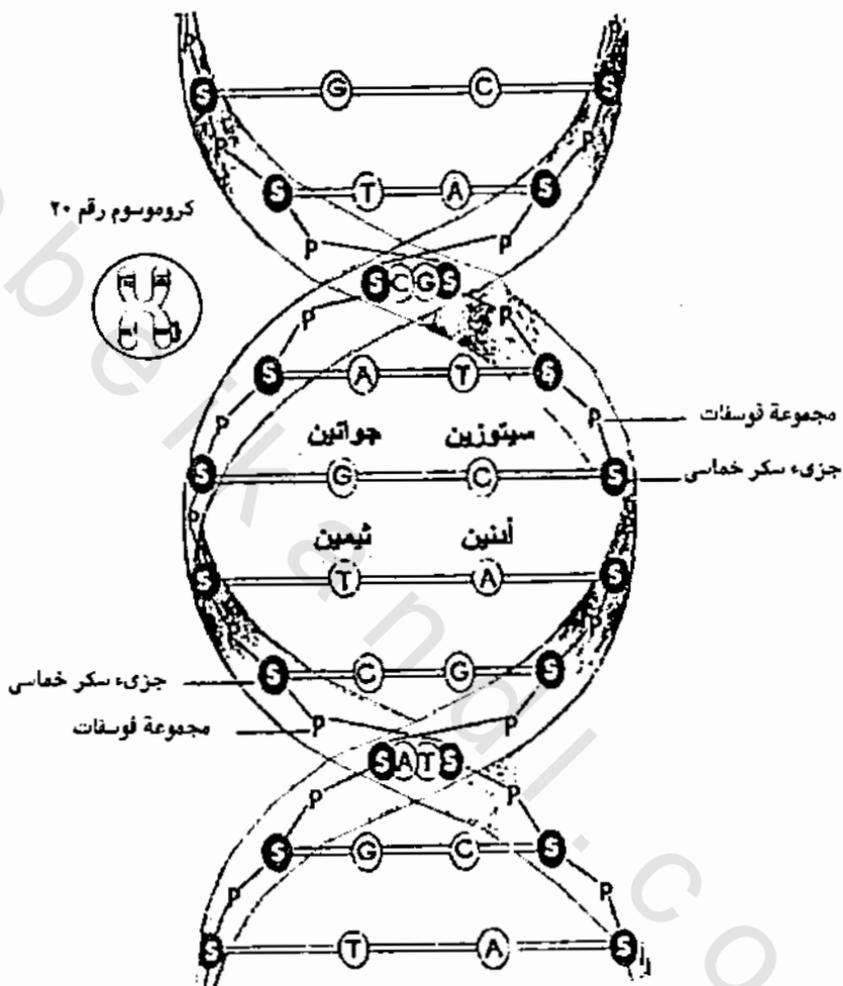
شكل (٩ أ) وضع بيتا وألفا للسلسلة الببتيدية للأحماض الأمينية

## تركيب وطبيعة البروتين الطبيعي في الخلية PrP<sup>C</sup> (شكل ١٠ - أ)

ويختصر لـ PrP<sup>C</sup> أى البروتين البريوني الطبيعي الذى تنتجة الخلية. وهو عبارة عن سلسلة ببتيديه تتكون من اتحاد ٢٥٤ حمضا أمينيا ويبلغ وزنه الجزيئى ٣٣ - ٣٥ كيلو دالتون [دالتون = وزن ذرة الأيدروجين]. وقد وجد أن ٤٢٪ من السلسلة ترتب في الفراغ في شكل حلزوني ( $\alpha$  - helix) نوع ألفا بينما أقل من ٣٪ من السلسلة على هيئة سطح عريض نوع بيتا ( $\beta$ - sheet). ويتحلل بسهولة بواسطة فعل الإنزيم المحلل للبروتين (البروتياز). والبروتين المحور (البريون) لا يختلف في تركيبه عن البروتين العادى أو الطبيعي ولكن الاختلاف في التشكل في الفراغ لسلاسل الأحماض الأمينية (شكل ١٠ ب) وارتباطها ببعضها في مواقع معينة كما أن البريون لا يتحلل بإنزيم البروتياز.



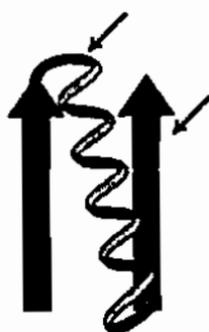
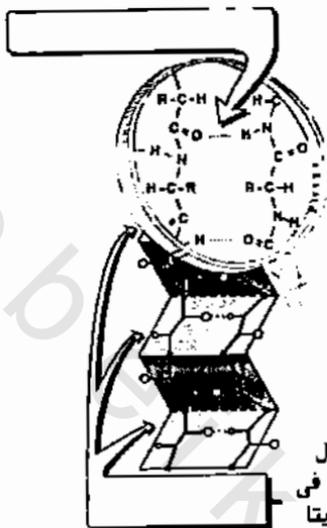
شكل (٩ ب) كروموسوم رقم ٢٠ في خلية الإنسان ويوجد جين البريون على الذراع القصير



شكل (٩ ج) رسم يوضح التركيب الكيميائي لجين البريون وهو جزء من شريط الحمض النووي دن أ (DNA)، حيث يتكون الشريطان الخارجيان (درايزين السلم الحلزوني) من سلسلة تتوالى فيها مجموعات الفوسفات (P) وسكر الديسوكسي ريبوز (S). وتتكون درجات السلم بين الدرايزين من اتصال القواعد النيتروجينية: الأدينين (A) دائما مع الثيمين (T)، والجوانين (G) دائما مع السيتوزين (C).

سلسلة ببتيدية في وضع ألفا أو الحلزون

سلسلة ببتيدية في  
وضع بيتا أو وضع  
مستوى



سلاسل  
ببتيدية في  
وضع بيتا



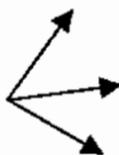
نهاية السلسلة

سلاسل ببتيدية  
مقوازية في اتجاه  
واحد



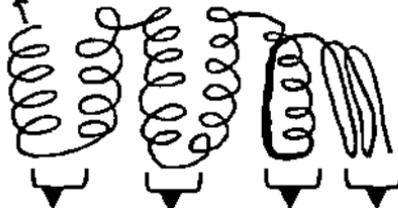
ترتيب السلسلة ألفا وبيتا في الأبعاد الثلاثة  
في الفراغ وهو يحدد البريونز المحور } →

الأبعاد الثلاثة  
في الفراغ



شكل ( ١٠ - أ ) تركيب بروتين البريون الطبيعي للخلية

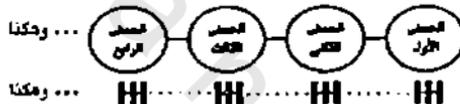
الأحماض الأمينية



(المتعرض، المتعرض) (الحلزون، المتعرض) (الحلزون، الحلزون) (الحلزون)

H<sub>1</sub> وتسمى H<sub>2</sub> H<sub>2</sub> H<sub>4</sub>

يتكون البروتين البريوني الطبيعي من أربعة مناطق أساسية من ٢٥٤ حمض أميني ورقم الحمض الأميني يحدد الموقع



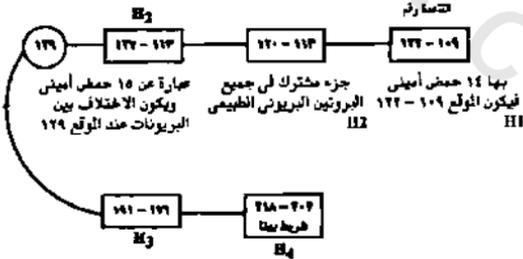
... وحكنا

... ومكنا

تحدد ٣ قواعد نوع الحمض  
الأميني الموجودة على الـ ٤ ن  
للتريوسوم



وتحدد المواقع لتولده على تسلسل الـ ٤ ن



شكل (١٠ - ب) كيفية حدوث التغييرات في البروتين وتحويله إلى البريون المعدى عند مواقع معينة من القواعد التي تشفر إلى الأحماض الأمينية

كيف يصنع البروتين البريوني الطبيعي (PrP<sup>C</sup>) فى الخلية؟ وما هى وظائفه؟ وأين يوجد بالخلية؟: (شكل ١٣)

لمعرفة ذلك يجب أن نتعرف على مكونات الخلية أولاً ثم كيف يتم تصنيع هذا البروتين بعد ذلك. والخلية هى:

الخلية (شكل ١١) بناءً حياً وهى لا تنمو فقط وإنما تشكل أيضاً مصانع يتم فيها عدد كبير من التفاعلات الكيميائية (التي تبلغ ٦.٥ تريليون خطوة تفاعل) كما يتم من خلالها تبادل الإشارات وهى تمثل الحد الذى تبنى الحياة تحته بمعنى أنها أصغر ما يمكن أن يسمى «حياً». والخلايا هى الوحدات القاعدية للمادة الحية. وكل خلية تعتبر وحدة قائمة بذاتها ولكنها جميعاً تزود كيان الكائن الحى بمورد أو تخصص ولا تستطيع الخلايا البشرية أن تحيا خارج جسمه إلا إذا هيا لها العلماء ظروفًا خاصة بالعمل... ولكن لفترات محدودة.

والتركيب الأساسى للخلايا يتشابه إلى حد ملحوظ فهى ذات غشاء رقيق مرن يحوى من داخله بنىات أخرى (شكل ١١) تتخلل السيتوبلازم الذى تتم فيه أيضاً أوجه النشاط الكيمايى. وغشاء الخلية ليس مجرد وعاء سلبى فهو يلعب دوراً نشطاً فى تنظيم إدخال العناصر المغذية للخلية وإمرار الفضلات خارجها.

### تركيب الخلية :

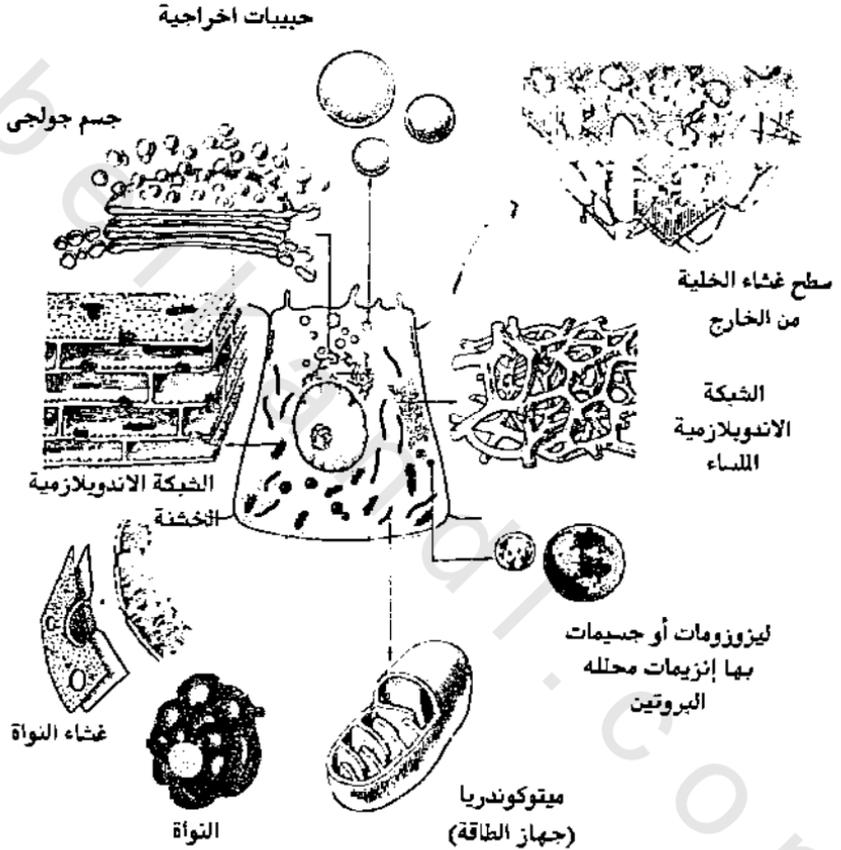
تتركب الخلية عامة من :

غشاء خلوى يحفظ مكونات الخلية مستقلة.

مكونات مثل: النواة وبها الكروموسومات أو الشريط الوراثى، الشبكة الاندويلازمية وحوصلات الليزوزومات (التي تحلل البروتينات).

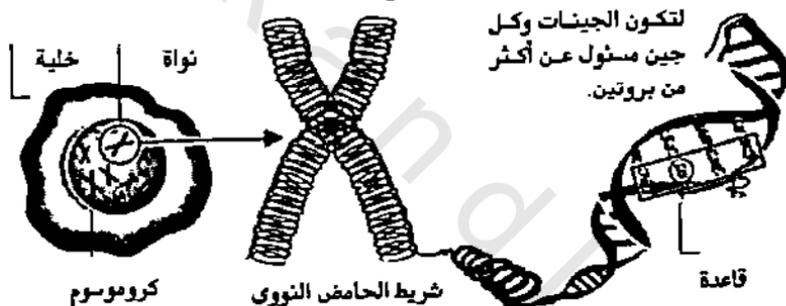
ووظيفتها تصنيع الطاقة والهرمونات والبروتينات وتحتوى الخلية أيضاً على نواة معزولة عن آلية الخلية بغشاء نووى و بداخل النواة سنجد جزئى الحمض

النوى د ن أ (DNA) الذى ينظم حياة الخلية ويخبرها ماذا تصنع ويوجه عمليات الانقسام الخولى المتتابة.

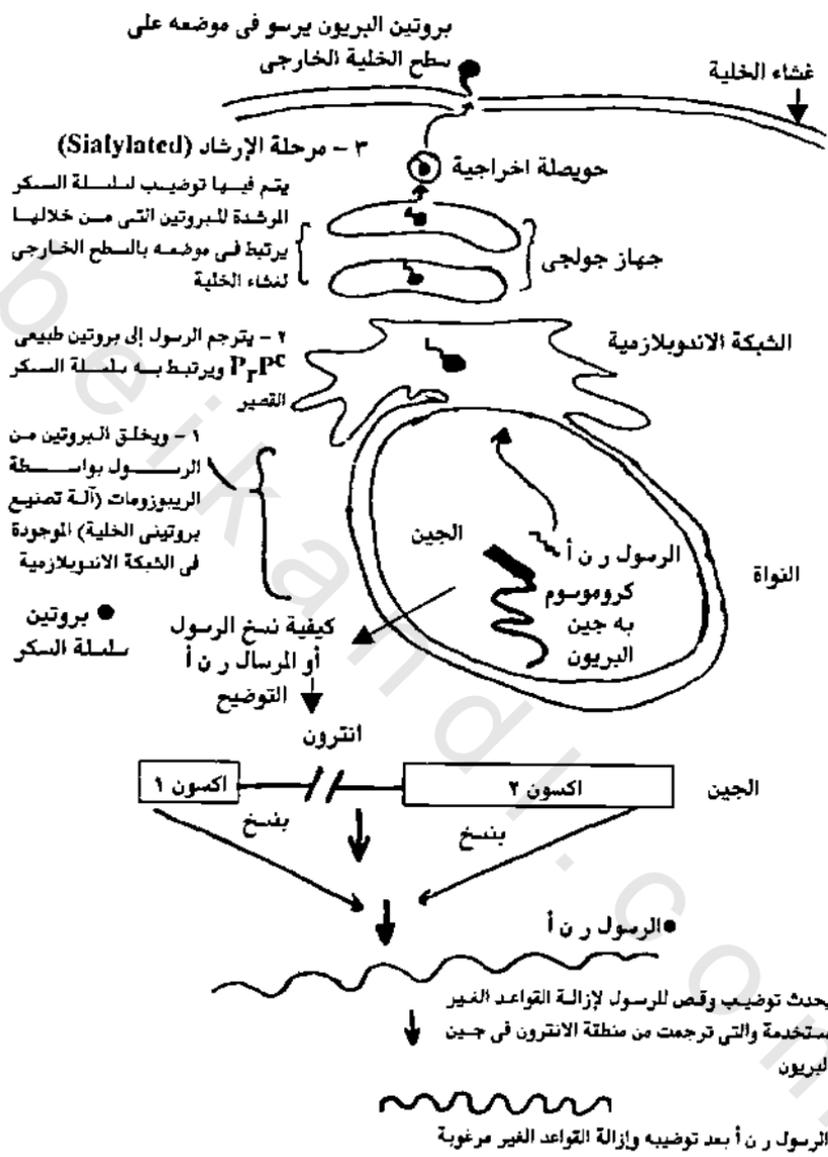


شكل (١١) : تركيب الخلية

- ١ تحتوى كل خلية داخل النواة على الكروموسومات
- ٢ تتكون الكروموسومات من جزيء الحامض النووى فى شريط مزدوج د ن أ
- ٣ يحتوى الشريط الوراثى ٣ مليار قاعدة بطول الشريط المزدوج وهناك ٤ قواعد مختلفة تعرف بحروف A.C.G.T وتتمثل القواعد بالمئات أو آلاف



شكل (١٢): جين البريون ويوجد على الكروموسوم رقم ٢٠ فى الإنسان وهذا الجين يتحكم فى تصنيع بروتين البريون لأداء وظيفة معينة للخلية. يتكون الجين من آلاف القواعد المرتبة بطريقة خاصة تختلف من جين إلى آخر (ويبلغ عدد الجينات فى الإنسان حوالى ٣٨ - ٤٠ ألف جين).



شكل (١٣): جين البريون وآلية تصنيع بروتين البريون بالخلية.

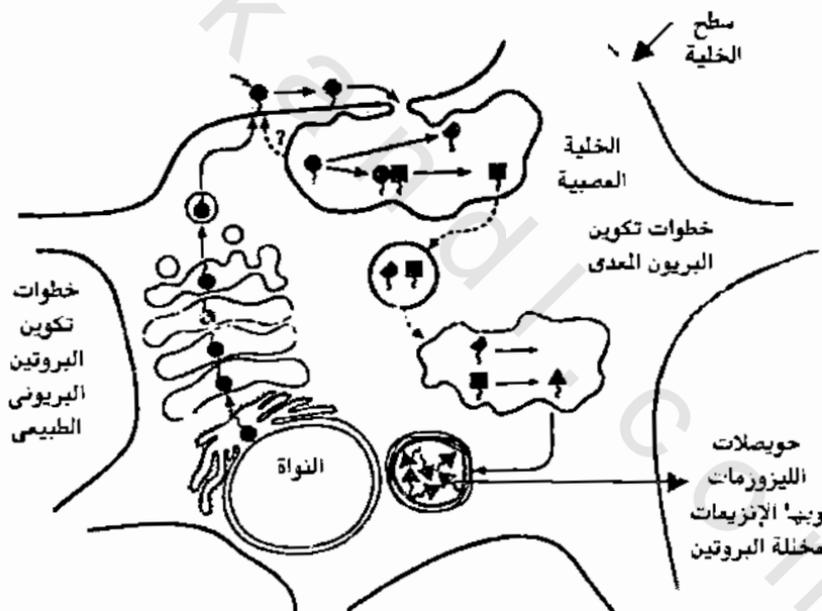
تحدث فى الشبكة الاندوبلازمية وجهاز جولجى عملية ترجمة وتصنيع البروتين وإضافة سلسلة السكر القصيرة إليه وتحويله إلى جليكوبروتين وتسمى هذه العملية (Glycosylation). وفى هذه العملية يحدث تغيير لبعض الخواص الطبيعية للبروتين من حيث الإذابة والثبات وهى عملية هامة لوضع جزئى السكر على البروتين ليستخدمها البروتين كإشارة للتعرف على موقعه الطبيعى على السطح الخارجى للخلية ثم يخرج البروتين ويرسو ويربط على السطح الخارجى لغشاء الخلية.

وهو يؤدى وظائف معينة ويعتقد العلماء أن وظيفته كجزئى رابط أو يستخدم كمستقبل لجزيئات أخرى هامة للخلية يعمل على إدخال الجزيئات إليها أو أن يكون عامل ضومر. ولكن بعض الدراسات أوضحت أن وظيفته كمستقبل رابده لأحد الإشارات الخلوية الخارجية حيث يرتبط بها على سطح غشاء الخلية الخارجى ويدخلها داخل الخلية عندما يدخل (البروتين الطبيعى  $P_p^{PC}$ ) إلى داخل الخلية. وهناك أبحاث حديثة أجريت على الفئران المهندسة وراثيا أو العبر جينية (أزيل الجين المسئول عن تكوين البروتين البريونى الطبيعى لخلايا الجسم) وقد اتضح أنها لا تتأثر بعدم وجود البروتين الطبيعى ولا تظهر أى شذوذ تركيبية سواء فى الجهاز العصبى أو العضلى أو الليمفاوى. وهناك أبحاث أخرى ترى أن هذا البروتين الطبيعى ينتقل إلى الألياف العصبية (Axons) للجهاز العصبى المركزى والطرفى وكذلك فى الوصلات بين العضلات والأعصاب وقد وجد العلماء أن بعد عدة ساعات (٦ ساعات فى الدواجن حيث إن الجين البريونى للدواجن يتشابه مع الثدييات فى تركيبه بنسبة ٣٠٪) يرجع هذا البروتين من سطح غشاء الخلية إلى داخلها عن طريق بعض الممرات الخلوية الدقيقة (Caveolae) ويتحلل داخل الخلية عن طريق الفجوات الحويصلية الأنزيمية داخل الخلية (Endocytosed endosomes) ولكن فى الغالبية العظمى يعاد دورانه إلى سطح الخلية.

### كيفية تكوين البريون المعدى (شكل ١٤):

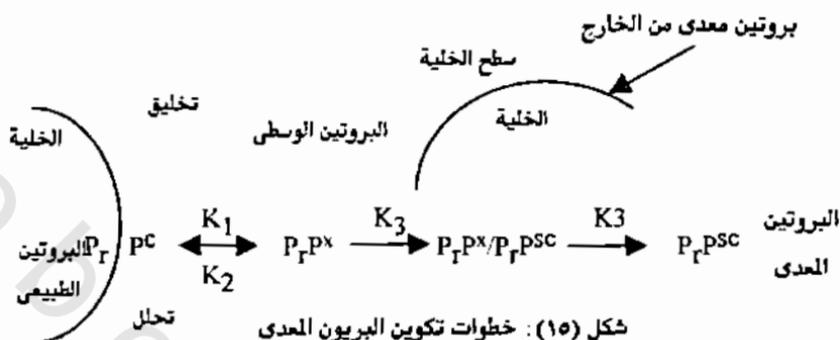
ويختصر إلى  $p_p^{Sc}$  نسبة إلى أنه المسبب لمرض الاسكرايبى [ (الحكه) Scrapie ] فى الأغنام وهو البريون الذى يعتقد العلماء أنه السبب الرئيسى

أو الأصلية لظهور أمراض الاعتلال الدماغى الأسفنجى فى الثدييات نتيجة لاستخدام مخلفات الأغنام المصابة بمرض الاسكرايبي (بعد أن تم اختصار خطوات معالجتها الذى أدى إلى حدوث تغييرات فى البريون المسبب للاسكرايبي وساعدت على عبور حاجز النوع بين الأنواع المختلفة من الثدييات) وتغذية الماشية ودوران هذا المسبب فى الماشية واستخدام مخلفاتها لتغذية الثدييات بنفس الطريقة. وهو البروتين المحور. أثبت العلماء بالتجارب أن جزيئات البروتين (البريونى) الطبيعى تتضخم وخاصة فى وجود جزيئات من البروتين المعدى لتصبح فيما بعد البروتين المعدى. وتدخل إلى سطح الخلية من الداخل كما يفعل البريون العادى (PrP<sup>C</sup>) قبل أن يتم تكوين البروتين المعدى وتبدأ الخطوات التالية: (شكلى ١٤، ١٥).



شكل (١٤): كيفية تكوين البريون المعدى أو المحور

- ▲ البريون المعدى
- البروتين الوسطى
- البريون الطبيعى



البروتين الطبيعي (P<sub>P</sub>PC) يدخل الخلية من خلال جسيمات هلامية تحت خلوية (صغيرة) لا تذوب وغنية بالكولسترول وتسمى اندوسوم ويلتصق معه الرباط المسمى GPI وهو الذى يربطه بغشاء الخلية الخارجى. ويتكسر البروتين الطبيعى P<sub>P</sub>PC ليصبح بروتيناً طبيعياً ثانياً (P<sub>P</sub>PC-II) ثم يحدث لهذا البروتين (denaturation) تغيير فى طبيعته بواسطة أنزيم خاص (Phosphatidylinositol phospholipase).

كذلك عندما تحدث عدوى بالبريون المعدى الآتى من الخارج (P<sub>P</sub>PSC) والبريون المعدى يستخدم كقالب لبداية حدوث التحول للبروتين الوسيط المسمى P<sub>P</sub>P\* إلى البروتين المعدى ولعدم قابلية البروتين المعدى للذوبان فإن هذه العملية تكون فى اتجاه واحد ولا تنعكس. ويعتقد أن هذا ما حدث فى مرض الكورو (عندما اتهم إنسان المسخ الأدمى المصاب) ومرض الكروتشفيك (عندما أعطى الإنسان الهرمون الملوث) وكذلك مرض جنون البقر نتيجة لاستهلاك اللحم والعظم الناتج من الأغنام المصابة بمرض الاسكرايبي.

وفى هذه الحالة يتحد البروتين المعدى مع البروتين الطبيعى أو الوسيط ثم يتكون معقدًا مؤقتًا ويتم تحول البروتين إلى جزئىى بروتينى معد P<sub>P</sub>PSC وهكذا يتضاعف العدد. ويرجح العلماء أن هناك جزيئاً فى منتهى الصغر (لم يكتشف بعد) ويعتبر هاماً جداً لبدء التحول وزيادة أعداد جزيئات البروتين المعدى ويطلق عليه العلماء لفظ "K" ويتميز إلى ثلاث رتب هي (K<sub>1</sub>)، (K<sub>2</sub>)، (K<sub>3</sub>) (شكل ١٥).

## K1 :

نادر جداً ويوجد عند تزايد (replication) البريون في الأمراض الفردية (مثل كروتشفيلد) أو البروتين المعدى. وهو يمكن أن ينتج من جزئى البروتين العادى عند تحلل البروتين الطبيعى فى دورته العادية ويتحول البروتين الطبيعى إلى البروتين الوسطى  $P_2P^*$  ومنه إلى البروتين المعدى أو يتحول هذا العامل إلى النوع (K2) ومنه ينتج البروتين العادى أو يتحول إلى النوع (K3) ومنه يتم إنتاج البروتين المعدى.

والبروتين الوسطى  $P_2P^*$  يوجد بالخلية بمقادير صغيرة جداً وفى هذه الحالة لا يتحول إلى البروتين المعدى. ولكن إذا حدث دخول البروتين المعدى  $P_2P^{SC}$  فى هذه الحالة فإن البروتين الوسطى يتحول إلى النوع المعدى  $P_2P^{SC}$  وهذا ما يحدث فى ظهور كروتشفيلد وأمراض الإنسان الأخرى من هذا النوع.

### فى حالة أمراض البريون الوراثية (Genetic Prion diseases)

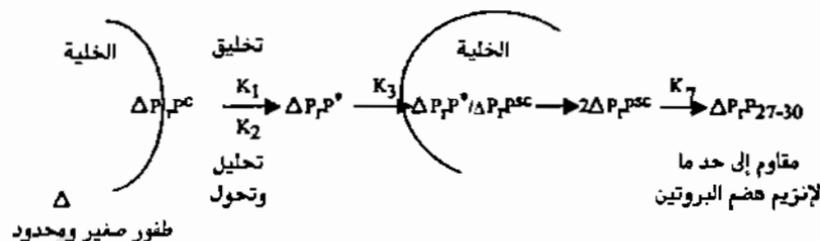
يعتقد العلماء أن أمراض البريون الوراثية تحدث بآلية معينة كالتالى شكل (١٦):

عند حدوث طفرة فى جزء صغير جداً فى بروتين الخلية الطبيعى  $P_2P^C$  (ويطلق عليه  $\Delta$  دللتا) ثم يزداد بعد ذلك ويؤدى إلى تواجد (K1) وتكوين جزء من البروتين الوسطى  $\Delta P_2P^*$  ويلى ذلك تكوين جزء صغير من البروتين المعدى  $\Delta P_2P^{SC}$  ويحدث أمران:

- تواجد (K2) الذى يعمل على تحويل الجزء الصغير من البروتين المتحول إلى البروتين الطبيعى.

- أو تواجد (K3) الذى يحول البروتين إلى البروتين المعدى  $P_2P^{SC}$  وتحول الطفرور المحدود فى البروتين الوسطى والمعدى إلى طفرور ثابت لبدائة مسبب المرض.

- ويعتقد العلماء أن عامل (K) يتنوع حتى K18 وهى نادرة جداً ولكنها لم تكتشف حتى الآن.



شكل (١٦) : تكون البريون الوراثي

### تركيب البروتين المعدى PrP<sup>Sc</sup>

يتكون من ٤٣٪ من شريط بيتا (β - sheet)، ٣٠٪ من الحلزون ألفا (α - helix)

تركيب البروتين P<sub>Pr</sub>P<sub>27-30</sub> (القلب أو المكون الأساسي للبروتين المعدى الذى لا يتأثر بالإنزيمات)

يتكون من ٥٤٪ من شريط بيتا (β - sheet)، ٢١٪ الحلزون ألفا (α - helix) ويكون الأشكال العصبية فى خلايا المخ (Rod-shaped amyloids) المصابة.

وقد وجد علاقة قوية بين حدوث العدوى ونسبة شريط بيتا فكلما قلت النسبة فى شريط بيتا قلت القابلية للعدوى أو التحول للبروتين المعدى.

وأثناء تكون البروتين المعدى PrP<sup>Sc</sup> يحدث تغيرات للجزيء للأبعاد فى الفراغ وتحول الحلزون ألفا إلى الشريط بيتا.

وقد وجد العلماء أن جين البريون بالإنسان يمكن أن يحدث به طفرة (تغير فى القواعد المكونة للجين وبالتالي يتغير البروتين الذى يتحكم به هذا الجين) فى ١١ موقعا على الجين. وإذا حدثت خمسة طفرات فى خمسة مواقع من الأحد عشر موقعا التى يمكن أن تحدث بها الطفرات، فإن بروتين الخلية الطبيعي PrP<sup>C</sup> سوف يتحول إلى البروتين المعدى PrP<sup>Sc</sup> ويكون كافياً لجعل المرض يورث فى العائلات وأن ١٠ مواقع من الأحد عشر موقعا (مواقع حدوث الطفرات) توجد بالقرب من الأماكن المسؤولة عن تخليق الحلزونات الأربع (α - helices) من

السلسلة الببتيدية للبروتين وهي المواقع أو الأماكن التي تعطى البروتين الطبيعي خاصية الثبات. وعند حدوث طفرة جزئية أو محدودة جداً ( $\Delta$ ) فإن هذا يؤدي إلى تكوين نفس الجزء من البروتين الوسطى  $\Delta PrP^*$  والذي بدوره يُكوّن نفس الجزء من البروتين المعدى  $\Delta PrP^{Sc}$ ، وتحت ظروف خاصة تزداد هذه العملية حتى تصل إلى مستوى يؤدي لظهور المرض في العائلة.

ولم تنجح تجارب العلماء في محاولة نقل أمراض الإنسان البريونية إلى الفئران إلا في حالات نادرة جداً من حالات كروتشفييلد - جاكوب الفردية (وهذه الحالات الفردية يعتقد أنها انتقلت من إنسان إلى إنسان عن الطريق الأفقي أو نتيجة لحدوث طفرة) ولكنها لم تنجح في الشمبانزي والقروء.

ولم يتم إثبات أن كل حالات مرض جيرستمان ستوزليير، كروتشفييلد - جاكوب، المرض العائلي القاتل سببها البريون المعدى أو نتيجة لعيوب وراثية في أيض الجين، كذلك لم يتم مشاهدة أي تجمع للبريون المعدى أو غير المعدى في هذه الأمراض.

وأثبتت الأبحاث الحديثة أن الفئران - عبر جينية أو الهندسة وراثياً والتي لا يحتوى جهازها الوراثي (الجينوم) على جين البريون ( $Pmp^{\%}$ ) أنها تقاوم البريون المعدى  $P_rP^{Sc}$  ولا تتأثر صحياً أو جسدياً بعدم وجود هذا الجين. كما اتضح أن الأمراض البريونية المعدية  $P_rP^{Sc}$  هي من عواقب تجمع هذا البروتين في الخلية العصبية بالمخ وليست نتيجة لتثبيط أو منع وظيفة الجين المسئول عن إنتاج البروتين الطبيعي. كما أن هذه الفئران قادرة على إنتاج أجسام مضادة مناعية للبريونات المعدية.

كما أن السبب لعدم حث الجهاز المناعي لتكوين أجسام مناعية مضادة للبريون المعدى في الثدييات يرجع إلى أن البروتين المعدى  $P_rP^{Sc}$  يشترك أو يتشابه مع البروتين الطبيعي  $P_rP^C$  في كثير من المواقع الأبيتوبية (ارجع إلى جزء الأجسام المناعية صفحة ٥٩) وأخيراً أثبت العلماء أن جين البريون في الإنسان إذا

ما حدث به طفرة فإته يسبب أمراض: كروتشفيلد - جاكوب، جير ستمان ستروزلر وكذلك المرض العائلي القاتل. وقد تأكد ذلك عندما تم إدخال جين البريون من مرضى جيرسيمان ستروزلر إلى الفئران عبر الجينية وأظهرت المرض. وعندما حقن مستخلص المخ لهذه الفئران المريضة إلى الفئران السليمة تحول البروتين الطبيعي  $P_{125}$  إلى البروتين المعدى  $P_{125}^{Sc}$ .

كما وجد العلماء أن هناك جيئًا آخر يتحكم فى تحول بروتين الجين الطبيعي عن طريق بروتين يسمى «بروتين  $\gamma$ » ويصنع هذا الجين. كما أن هذا الجين يختلف من جنس إلى جنس أو من نوع لآخر ويعتبر حاجزا بيولوجيًا بين الأنواع كما أنه يتحكم فى التغيرات الباثولوجية فى الجهاز العصبى المركزى نتيجة للبروتين المعدى.

وقد وجد العلماء أنه عندما تتغير التركيبات أو الأبعاد الثلاثية للبروتين الطبيعي فى الفراغ فإن جزئيات البروتين المحور أو المعدى تخلق عندما تتخذ البروتين الطبيعي كقالب لها. وإن هناك عوامل خاصة بكل نوع من الحيوانات تتوقف عليها تكون البروتين المعدى ومدى ترسبه أو قراكمه داخل الخلية.