بروتينات وقت الشدة

أ.د. محمد لبيب سالم

2019-07-16

"وحتى البروتينات في خلايانا عليها حارس أمين"

معلوم أن جسم الإنسان يحافظ على درجة حرارته ثابتة تقريباً عند حوالي 37 درجة مئوية أو أقل قليلاً، حتى ولو زادت أو نقصت درجة حرارة الجو، إلا أنها قد تتغير في الظروف الشديدة مثل ضربة شمس أو نتيجة الالتهابات الشديدة المصاحبة لعدوى الفيروس أو البكتيريا. فما الذي يحصل لو ارتفعت درجة حرارة الجسم بشكل يتجاوز الأربعين درجة مئوية؟ وكيف يحمي الجسم بروتيناته التي لا تتحمل ارتفاع درجة حرارته من التشوه؟

هل هنالك بروتينات بدل فاقد !!!

إذا رتبنا أهمية المواد الحيوية الأربع في الكائن الحي، نجد أن البروتينات مقامها في الوظائف البيولوجية تحت مقام الجينات - والتي هي مصدر ومستودع البروتينات - ولكنها فوق السكريات والدهون والتي من الممكن تعويضهما بسهولة. والسبب وراء هذا المقام العالي للبروتينات هو دورها في العمليات الحيوية للجسم، فبها نتكلم ونسمع ونرى ونأكل ونشم ونشعر ونغضب دون أن نأمرها أو نوجهها. هذه البروتينات من كل شكل ونوع سواء كانت إنزيمات أو هرمونات نمو أو جنس أو مشاعر أو سيتوكاينات تقاتل العدو الخارجي، أو هيستامين يشعرنا بحساسية تجاه مادة غريبة، وغيرها من آلاف البروتينات المنتشرة في خلايانا كل له وظيفته حسب الخلية التي تفرزه بعد تخليقه بواسطة الجينات الموجودة في نواتها.

من هنا ندرك الحكمة الربانية وراء قدرة الجينات على تحمل درجة الحرارة العالية عكس البروتينات التي تتحلل وتفقد وظائفها الحيوية إذا ارتفعت درجة الحرارة عن الأربعين. ولذلك إذا فقدت البروتينات وظيفتها تحت تأثير الحمى والحرارة العالية تستطيع الجينات وهي المادة الوراثية التي تتحمل درجات الحرارة العالية والتي قد تصل إلى أكثر من 80 درجة أن تعوضها بتكوين بدل الفاقد أو التالف من البروتينات.

ولكن من يحمي البروتينات الحيوية قبل أن يتم تصنيع بدل فاقد وقبل أن تنهار وظائف الجسد الإستراجية؟

نظرا للأهمية القصوى للبروتينات لقيامها بوظائف الجسم جميعها، فقد وهب الله سبحانه الكائنات الحية بروتينات مختلفة، (بروتينات فائقة أو بروتينات فوق العادة)، بروتينات ضد الحرارة وضد الصدمات، والتي من الممكن أن نسميها بروتينات النجدة وبروتينات وقت الشدائد. ويطلق العلماء على عائلة هذا النوع من البروتينات مصطلح Heat Shock Proteins واختصارها HSPs. ويعكس هذا المسمى "بروتينات المضادة للضغوط والصدمات الحرارية" وظيفتها وخصائصها الأساسية حيث أنها تتكون أثناء أي ضغط أو صدمة لحماية خلايا الجسم من أي تأثير مصاحب للصدمات وما قد يترتب عليه من تشوه خطير لشكل وبناء البروتينات التي بها نحيا.

=src ومع أن البروتينات معروف أنها تبدأ في تشوه شكلها وتركيبها وبالتالي وظيفتها عندما ترتفع درجة حرارة الجسم عن أربعين درجة مئوية، إلا أن بروتينات الصدمات الحرارية هذه تبقى صامدة عند درجات الحرارة العالية. ولذلك فمن الممكن أيضاً تشبيه دور بروتينات وقت الشدة هذه بدور الطبيب الداخلي الذي يقوم بتجبير البروتينات التي حدث لها إما إلتواء أو شرخ أو كسر نتيجة إرتفاع درجة حرارة الجسم من أجل إنقاذ ما يمكن إنقاذه من تلف محقق وبسرعة فائقة ودون أن نشعر وقبل أن يحدث أي تدخل طبي خارجي والذي قد يتأخر أو قد لا يحدث لسبب ما أو قد يفشل من أساسه.

فعندما ترتفع درجة حرارة خلايا الجسم فوق 40 درجة مئوية تبدأ معظم البروتينات في الخلايا نفسها وكذلك البروتينات التي تحمل الخلايا وتعضدها وتثبتها في مكانها في الترنح مما يؤدي إلى التوائها UNFOLDING أو شرخ تصميمها أو كسره تماماً، وبالتالي تبدأ في فقد وظائفها مما يعرض الجسم للهلاك. وبالطبع فإن بروتينات المخ لو حدث لها ذلك فسوف يدخل الإنسان مرحلة الهذيان والخرف نتيجة للالتواءات التي قد تحدث لبروتينات وظائف المخ الحساسة المتعلقة بالتفكير والذاكرة واتخاذ القرارات.

ولكن وقبل أن يحدث ذلك تقوم بروتينات الصدمات الحرارية بعمل اللازم نحو تضميد Chaperon أي إلتواء أو شرخ أو كسر وذلك عن طريق آليات مختلفة منها:

1. تكوين أجزاء بدل فائد،
2. وتجبير وترميم الجزء التالف من البروتين،
3. تكوين سور بروتيني من نفسها حول البروتين التالف لتحميه من الوسط الساخن حوله،
4. حمل البروتين التالف على كتفيها والهروب به من المكان الساخن إلى مكان أكثر أمناً داخل الخلية مثل مصنع البروتينات وهو الشبكة الإندوبلازمية Endoplasmic Reticulum بالطبع بعد تغطيته برداء سريع من صنعها.

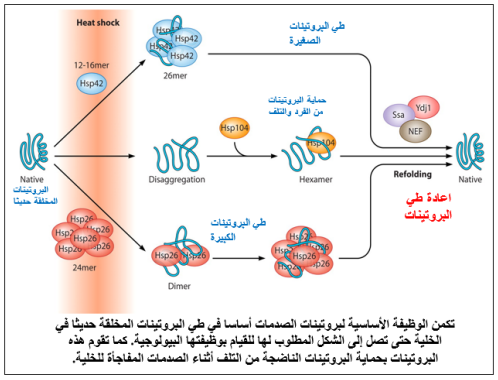
ولك أن تتخيل مدى العبء والمجهود الكبير الذي يقع على عاتق بروتينات الشدة HSPs هذه خاصة إذا علمنا أن العدد الإجمالي المتاح من البروتينات المضادة للصدمات أقل بكثير في العدد عن بروتينات الجسم الأخرى مما يزيد من ثقل العبء عليها وما يتبعه من مسئولية كبيرة في الحماية والتصحيح والترميم والتجبير. ولكن في أغلب الأحوال والمواقف تقوم هذه البروتينات بهذه المسؤولية على أكمل وجه وفي الوقت المناسب ودون تدخل أو علم منا. ولأهمية هذه البروتينات فهي موجودة في كل خلية في الجسم، بل موجودة في كل الكائنات الحية بدءا من النباتات والحيوانات الدنيا إلى الإنسان.

تم اكتشاف هذه البروتينات في بادئ الأمر بالصدفة، عندما لاحظت عالمة الوراثة الإيطالية فيروكسيو ريتوسا Ferruccio Ritossa عام 1960 وجود بروزات في كروموسومات حشرة الدروسيفيلا بعد تعرضها لإرتفاع مفاجئ في درجة حرارة الجسم. وبعد ذلك بسنوات قليلة تم تحليل هذه البروزات والبروتينات التي تكونها وسميت وقتها مجازا، بالبروتينات المضادة للصدمات الحرارية Heat Shock Proteins. وبعد ذلك بعدة سنوات، كشف العلماء عن دور هذه البروتينات ووجد أن الوظيفة الأساسية لها هي حماية باقي بروتينات الجسم من التشوه والتحلل تحت تأثير الصدمات الحرارية المفاجأة.

وظن العلماء في بداية الأمر أن هذه البروتينات خاصة بالدروسفيلا، ولكن وُجد بعد ذلك بقليل وفي السبعينات من القرن الماضي أن هذه البروتينات موجودة في كل الكائنات الحية بما فيها النباتات والحيوانات المختلفة، وكذلك في الإنسان.

ووُجد أنها تقوم بنفس الوظيفة وهي حماية البروتينات من تأثير الحرارة. وتم اكتشاف أنواع مختلفة من هذه البروتينات في نفس الكائن الحي وفي نفس الخلية وأعطيت لها أرقام معينة - HSP70, HSPs90, HSP20 - وهكذا بحيث

يشير الرقم إلى حجم أو مقاس البروتين بالكيلو دالتون Kilo Dalton وهو مقياس حجم أو مقاس البروتينات على وجه العموم فمنها من مقاسه S ، M , L , X , XL تماما كمقاسات أجسادنا. ولكن وجد أن توزيع هذه البروتينات على الخلايا من حيث الكم والنوع والمقاس يختلف حسب وظيفة الخلية.



تكمن الوظيفة الأساسية لبروتينات الصدمات أساسا في طي البروتينات المخلقة حديثًا في الخلية حتى تصل إلى الشكل المطلوب لها للقيام بوظيفتها البيولوجية. كما تقوم هذه البروتينات بحماية البروتينات الناضجة من التلف أثناء الصدمات المفاجأة للخلية.

كما وُجد أن دور بروتينات الصدمات هذه ليس فقط حماية البروتينات من التلف وقت الشدة، بل أن الوظيفة الأساسية لها تكمن في مساعدة Chaperon البروتينات المخلّقة حديثا في الخلية في التشكل النهائي حتى تصل إلى الشكل المطلوب للقيام بوظيفتها .فكل بروتيين يولد حديثا في الخلية يخلق في صورة UNFOLDEDوهو شكل بدائي لا يستطيع الإرتباط بقرينه وبالتالي لا يستطيع القيام بوظيفته الحيوية، وتقع على عاتق بروتينات الصدمات مسئولية تحويل هذا البروتين من الشكل البدائي إلى الشكل النهائي بعد لفه على نفسه بطريقة محددة بحيث يصبح FOLDED بالشكل المميز لهذا البروتين والذي يستطيع به القيام بوظائفه التي خُلق من أجلها.

واعتبر العلماء هذا الاكتشاف ثورة بيولوجية وثورة معلوماتية هائلة فتحت الباب على مصراعيه لمعرفة ما إذا كانت لهذه البروتينات وظائف أخرى أيضاً، وهل من الممكن تطويع وظائفها للاستفادة منها، وهل وظائفها تختلف إذا حدث مرض ما، وهل وظائفها في حالة المرض تعتمد على نوع المرض ومرحلته.

وبالفعل أجرى العلماء آلاف التجارب العلمية المتوالية على مدى خمسة عقود كاملة من خلال مشروعات مولتها الحكومات في أمريكا واليابان والصين وأوروبا وكندا من أجل الكشف عن المزيد من وظائف هذه البروتينات الحارسة ذات الوظائف البيولوجية السحرية للجسم حتى يتم تعظيم الاستفادة منها في حال الصحة والمرض.

الوظائف الإساسية لبروتينات المضادة للصدمات HSPs

وقد كان من نتيجة ذلك، توصل الباحثون إلى حقائق علمية ومفاجئات كبيرة فتحت شهية العلماء لتصميم تطبيقات لهذه البروتينات في مرض السرطان والروماتويد وخاصة العلاج المناعي لهذه الأمراض، والتطعيم ضد بعض أنواع البكتيريا والفيروسات. فقد وُجد أن هذه البروتينات لا تتكون فقط عندما يحدث ارتفاع في درجة الحرارة ولكن أيضا تحت تأثير أي ضغط Stress يقع على الخلية بما فيه الالتهابات والجروح والبرد. ووُجد أيضا أن هذه البروتينات تزيد من نشاط الخلايا المناعية بدرجة هائلة وخاصة الخلايا المناعية الغير متخصصة والتي تقوم بتقديم الأجسام الغريبة إلى الخلايا المناعية المتخصصة التي تقوم بقتل الخلايا التي يختبئ فيها الجسم الغريب.

لقد اكتشف العلماء وجود بروتين CD91 على سطح الخلايا المناعية الغير متخصصة خاصة الماكروفاج والخلايا الشجيرية والذي يرتبط بدقة وتخصصية بالغة بأي من عائلة البروتينات المضادة للصدمات الحرارية (Heat Shock Proteins (HSP ثم سحبها إلى داخل الخلية وما معها من البروتينات المرتبطة بها.

فقد اكتشف العلماء وظيفة جديدة لهذه البروتينات وهي قدرتها على الارتباط بالبروتينات في صورتها العادية والتي تتحرر من الخلايا السرطانية أثناء انقسامها أو موتها أو من الميكروبات أثناء تضاعفها في الخلايا أو أثناء معركتها مع الخلايا المناعية وأن هذا الارتباط قوي ولا يتأثر بالحرارة المصاحبة للإلتهابات الخلوية والنسيجية المصاحبة للعدوى.

وبناء على هذا الاكتشاف المهم فقد أصبح بمقدور الباحث عندما يريد أن يدخل بروتينا معينا داخل خلية مناعية من نوع الماكروفاج أو الخلايا الشجيرية، أن يقوم بربط Conjugate هذا البروتين أو البيبتايد PEPTIDE مع أحد البروتينات من عائلة HSPs ثم حقنه تحت الجلد أو في الدم. بعدها سوف يهاجر هذا الجزيء الجديد في الجلد حتى يصل إلى أقرب خلية شجيرية أو في الدم لتلتقطه أقرب ماكروفاج عن طريق مستقبل CD91 والذي يدفعه بدوره داخل الخلية ليكمل مسيرته إلى الشبكة الإندوبلازمية. وهناك يتحرر الأنتيجين الميكروبي لتقوم الخلية بتقطيعه وتحميله على بروتينات التوافق النسيجي MHC والتي تقوم بدورها بحمله إلى الغشاء الخلوي لعرضه Antigen Presentation لأي خلية مناعية متخصصة من الخلايا المارة فتتعرف عليه وتنشط وتتضاعف بصورة هائلة

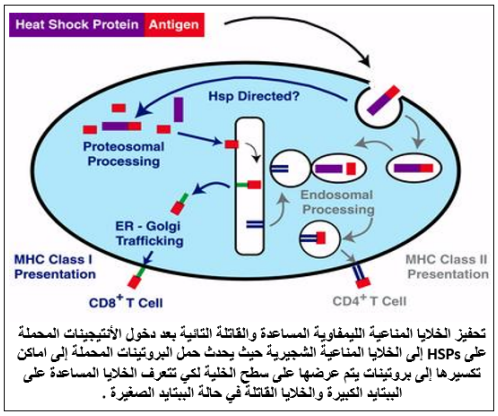
ثم تدور في الجسد للبحث عن أي خليه فيها هذا الأنتيجين الغريب فتقتلها على الفور.

ولم يكتف الباحثون بذلك، بل قاموا بتخليق الخلايا الشجيرية نفسها من الدم أو من نخاع العظم في المزارع الخلوية وفي خلال أسبوع تم وضع البروتين المراد حقنه في الجسم كنوع من العلاج المناعي بعد ربطه بأحد بروتينات HSPs لمدة أربع ساعات حتى يسمح ا لمستقبل CD91 للإرتباط به ومعه الأنتيجين ثم حقن الخلايا الشجيرية هذه والحاملة لهذا الأنتيجين تحت الجلد والتي تهاجر من هناك إلى أقرب عقدة ليمفاوية لتقوم بعرض الأنتيجين على الخلايا التائية. وهنا تنشط وتتضاعف الخلايا التائية فور أن تتعرف على الأنتيجين الغريب ثم تهاجر كما ذكرنا أعلاه من مكان إلى مكان باحثة عن أي خلية مصابة بنفس الأنتيجين فتتعامل معها على الفور وتقوم بمهاجمتها والتخلص منها.

وبناء على هذه الاكتشافات والتطبيقات المهمة لهذه العائلة الغالية من البروتينات المضادة للصدمات، تم تصميم علاجات دخلت حالياً ومنذ فترة مرحلة التجريب السريري. ففي حالة العدوى الميكروبية والسرطان هناك محاولات كبيرة لاستخدام هذه البروتينات في العلاج سواء منفردة أو مرتبطة ببروتينات مناعية مطلوب تكوين رد فعل مناعي ضدها. وعلى العكس، هناك محاولات أخرى لشل حركة هذه البروتينات في الأمراض ذاتية المناعة مثل الروماتيد بغرض تقليل الإلتهابات بصورة أكثر تخصصية وذلك باستهداف الخلايا المناعية نفسها والتي تهاجم الجسم. كما تم تصميم طرق معملية لقياس مستويات هذه البروتينات في الدم كدلالة عل صحة الفرد.

فعلى سبيل المثال لا الحصر، عمل دكتور بارمود فيريفاستفا Pramod Srivastava ، رئيس مركز العلاج المناعي في المركز الصحي بجامعة كونيتيكت، لأكثر من عشرين عاما لفهم دور HSPs وقد طور لقاحات HSP لعلاج السرطان. وبناء على دراسته فقد قام بتأسيس شركة Antigenics في مدينة نيويورك حيث بدأ منذ عشرين عاما بتجارب المرحلة سريرية (المرحلة الثالثة) على لقاحات مضادة للسرطان.

وقد يفسر فوائد ارتفاع مستويات البروتينات المضادة للصدمات أثناء التعرض لصدمات مفاجئة من درجات الحرارة المنخفضة والعالية، السبب وراء نجاح العلاجات التي تقوم على مبدأ تصميم علاجات لأمراض مختلفة أو حتى الأصحاء لزيادة قوتهم المناعية وذلك من خلال رفع درجة حرارة الجسم بطريقة صادمة تماماً كما يحدث عند ارتفاع درجة حرارة الجسم فجأة. وقد يكون ذلك نتيجة حث الجسم على إفراز مستويات عالية من هذه البروتينات وما يترتب عليه من زيادة في نشاط الخلايا المناعية وبالتالي قدرتها على مهاجمة الميكروبات أو الخلايا السرطانية. وقد يفسر ذلك التأثير الصحي(للسونا) والحمية الرياضية على رفع المناعة ضد العدوى الميكروبية.



تحفيز الخلايا المناعية الليمفاوية المساعدة والقاتلة التائية بعد دخول الأنتيجينات المحملة على HSPs إلى الخلايا المناعية الشجيرية حيث يحدث حمل البروتينات المحملة إلى اماكن تكسيرها إلى بروتينات يتم عرضها على سطح الخلية لكي تتعرف الخلايا المساعدة على البيتايد الكبيرة والخلايا القاتلة في حالة البيتايد الصغيرة .

وعلى النقيض من الدور الجيد والمطلوب لبروتينات الصدمة في حماية البروتينات وكذلك في نقل البروتينات داخل الخلية المناعية لتنشيطها، فهناك دور آخر سلبي لهذه البروتينات في حالة نشوء السرطان .فمن المعروف أن الخلايا السرطانية مقارنة بالخلايا العادية السليمة تفرز كميات كبيرة من البروتينات نظرا لمعدل تكاثرها الكبير. كما أن هذه البروتينات عادة ما تكون نواتج للجينات المسببة للورم والتي يطلق عليها Oncogene والتي تتميز بأنها Unfolded في معظم الحالات وبالتالي تحتاج إلى كميات كبيرة من HSPs لكي تحميها أو تعيد طيها للشكل المقبول حتى تستطيع القيام بوظيفتها .ولذلك فقد وجد ارتباط وثيق بين وجود مستويات عالية من HSPs في الورم وسوء حالة المريض الإكلينيكية . ولهذا السبب عكف الباحثون على اكتشاف العديد من المركبات التي تحولت إلى علاجات للورم مثل علاج Quercetin الذي يثبط من عمل HSP27 في الخلايا السرطانية وبالتالي يعطل من عمله في حماية بروتينات الخلايا السرطانية. وقد انتهت هذه البحوث بمايزيد عن عشرة مركبات يمكن استخدامها لشل وظيفة بروتينات الصدمة في السرطان.

وبهذا نرى حكمة الله في خلقه بأن وهب الكائنات الحية جميعها تكنولوجيا دقيقة ومنظمة تعتمد على سرعة تجبير وترميم بل وإعادة بناء البروتينيات التالفة أو الآيلة للتلف جراء التعرض للصدمات الحرارية أو أي نوع من الصدمات الأخرى من خلال حث خلايا الجسم على تخليق بروتينات ضد الصدمات فور حدوث أي صدمة لتقوم بحماية البروتينات الأخرى من التلف والتحلل.

وهكذا جعل الله لكل شيئ وظيفة فهناك من له وظيفة عليا كالجينات ووظيفة أدنى كالبروتينات ووظيفة دنيا كالدهون ووظيفة أدنى الدنيا كالسكريات، وهكذا خلقت الجزيئات مثل الإنسان درجات بعضها فوق بعض درجات. ولأننا نأكل ونشرب ونتنفس ونلعب ونفكر ونحلم ونحب ونكره بالبروتينات (المكونة من أحماض) التي تكونها الجينات (المكونة من قواعد)، يدفعنا ذلك أن نسأل :

هل نفقد الإحساس بالحب والكره أثناء الحمى إذا تشوهت البروتينات، أم أن بروتينات الحب والكرة فوق الحمى وفوق الأسباب!!

قد يفسر التخريف والهذيان أثناء الحمى كما يفعل مورفين التخديرات جزءا من الإجابة على هذا السؤال.

المراجع

- Tawanda Zininga, Lebogang Ramatsui and Addmore Shonhai. Heat Shock Proteins as Immunomodulants. Molecules, 2018 Nov; 23(11): 2846. Published online 2018 Nov 1. doi: 10.3390/molecules23112846
- Suman Chatterjee and Timothy F. Burns. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. Int. J. Mol. Sci., 2017 Sep; 18(9): 1978. Published online 2017 Sep 15. doi: 10.3390/ijms18091978
- Graham Pockley A. and Brian Henderson. Extracellular cell stress (heat shock) proteins-immune responses and disease: an overview. Philos Trans. R Soc. Lond. B. Biol. Sci., 2018 Jan 19; 373(1738): 20160522. Published online 2017 Dec 4. doi: 10.1098/rstb.2016.0522
- Ritossa F.M.. A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNP in Drosophila. Experimenta, 18:571-3, 1962.
- Harvey Black. Heat Shock Proteins. TheScientist. Aug 21, 2000
- Suman Chatterjee and Timothy F. Burnss. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. Int. J. Mol. Sci., 2017, 18(9), 1978;

البريد الإلكتروني للكاتب: mohamedlabibsalem@yahoo.com