

الفيروسات

الفيروسات هي جزيئات لا خلوية، أول مكتشف لوجود الفيروسات هو عالم النبات الروسي ديمتري ايفانو فسكي عند دراسة مرض فسيفساء التبغ.

تختلف عن الجراثيم بنقطتين :

- الحجم أصغر من رتبة 10^{-9} م (نانومتر) تتراوح ما بين 10 – 300 نانومتر .
- التكاثر بالاعتماد على أوساط حية (اي خلايا فهي تحتاج لزرعها لمزارع خلوية).

الصفات العامة للفيروسات:

- تتحكم بخلايا المضيف لتسخرها لتصنيع جزيئات الفيروس.
- خاملة استقلابياً – ليست بخلايا – غير قادرة على التضاعف المستقل أي أنها مجبرة التطفل بالكامل.

وهي تتألف من عنصرين مكونين على الأقل :

1- المادة الوراثية Genome :

الذي إما أن يكون DNA أو RNA أحدهما وليس كلاهما.

2- المحفظة (القفيصة) Capsid :

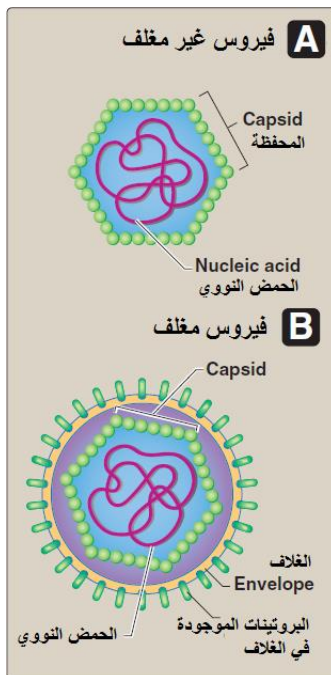
- هي بنية بروتينية مصممة لحماية المادة الوراثية.
- تعطي الفيروس شكله ،وتساهم بالتصاقه بالخلايا.
- هي بدورها تتكون من وحدات بناء صغيرة متعددة الببتيد تدعى **المحفظة**

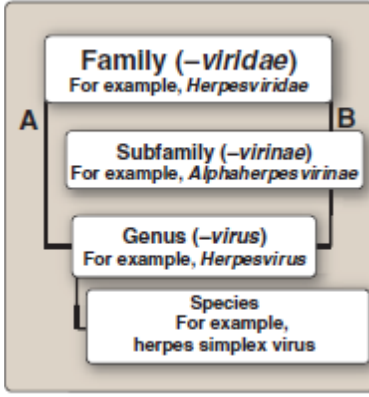
Capsomer.

3- الغلاف Envelope :

وهي بنية ليست موجودة عند كل الفيروسات تحيط بالبنى السابقة، وهي عبارة عن غلاف مكون من طبقة مضاعفة بروتينية شحمية ، قد تبرز منها نتوءات ذات طبيعة غليكوبروتينية تدعى أشواك spikes ، وهو –أي الغلاف – مشتق من غشاء خلية المضيف.

- على عكس ما هو متوقع تعتبر الفيروسات المغلفة Enveloped Viruses حساسة لحالات الدسم كالكحول و الإيثر والمطهرات والحموض (لذا لا تقاوم حموضة المعدة) في حين الفيروسات العارية Naked viruses تكون مقاومة بشكل أكبر .





- تدعى جزيئة الفيروس الكاملة المكونة من العناصر السابقة بالفيروس (بغض النظر عن وجود الغلاف من عدمه).

تصنيف الفيروسات :

- الصفات المستخدمة لتعريف وتصنيف الفيروسات :

- تصنف الفيروسات ضمن عائلة وتحت عائلة و جنس ونوع ونمط.
- كان يعتمد في تصنيف الفيروسات على الثوي المفضل أو العضو الهدف أو الناقل ، وحالياً يعتمد التصنيف على نوع وبنية الحمض النووي وطريقة التكاثر ونمط المحفظة وغياب أو وجود الغلاف.

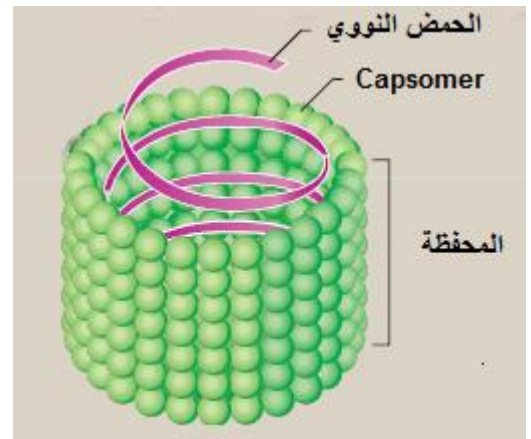
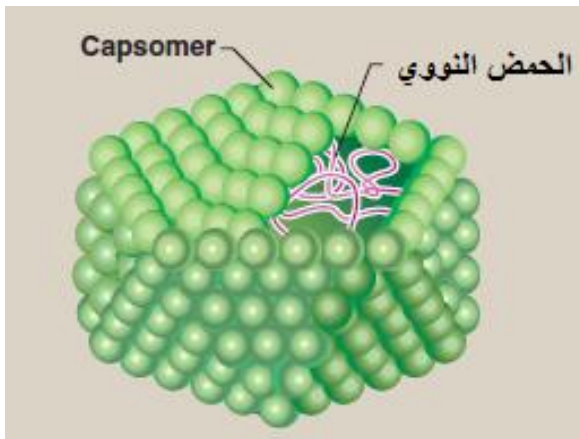
✚ المادة الوراثية Genome:

- يلعب دوراً هاماً في التصنيف هي إما DNA أو RNA والتي إما أن تكون وحيد الطاق (ss) **Single strand** أو مضاعف الطاق (ds) **double single** (ssRNA, dsRNA, ssDNA, dsDNA) ،
- تقسم الحمض النووي الريبي المفرد الطاق Single-strand RNA إلى إيجابية القطبية (+)ssRNA والذي يكون فيها طاق RNA المفرد الطاق يعمل كقالب RNA مرسل مباشر لتصنيع البروتينات ، أو سلبية القطبية ssRNA (-) والذي يعمل كمكمل لطاق RNA المرسل.

✚ تناظر المحفظة:

تتواجد المحفظة الفيروسية المغلفة للمادة الوراثية بأحد شكلين هندسيين:

الشكل الحلزوني Helical symmetry ، والشكل المكعبي (أو عشريني الوجوه) Icosahedral symmetry



✚ الغلاف Envelope:

عنصر بنيوي هام في تمييز الفيروسات وتعريف العائلة الفيروسية ، في حال وجوده نعرّف الفيروس بأنه مغلف وفي غيابه نعرّف الفيروس بأنه عاري.

تنسخ وتكاثر الفيروسات :

تتم بالاعتماد على خلايا المضيف بالخطوات التالية:

1- الامتصاص Absorption :

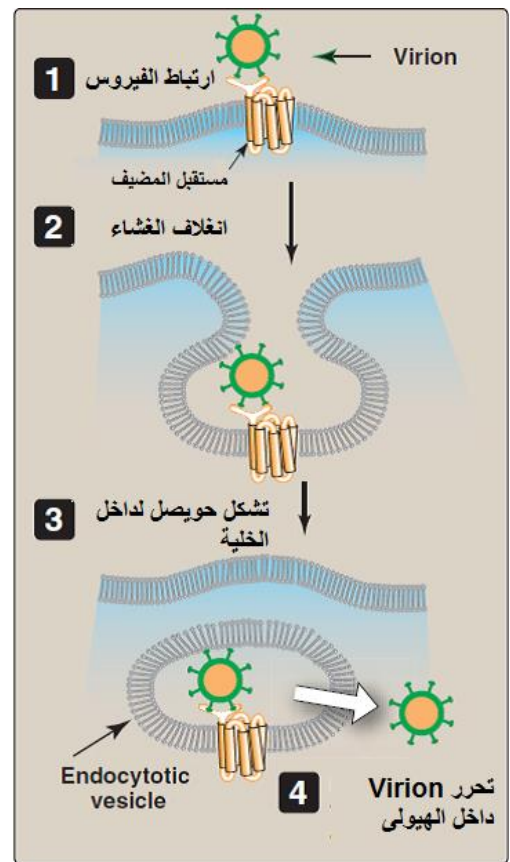
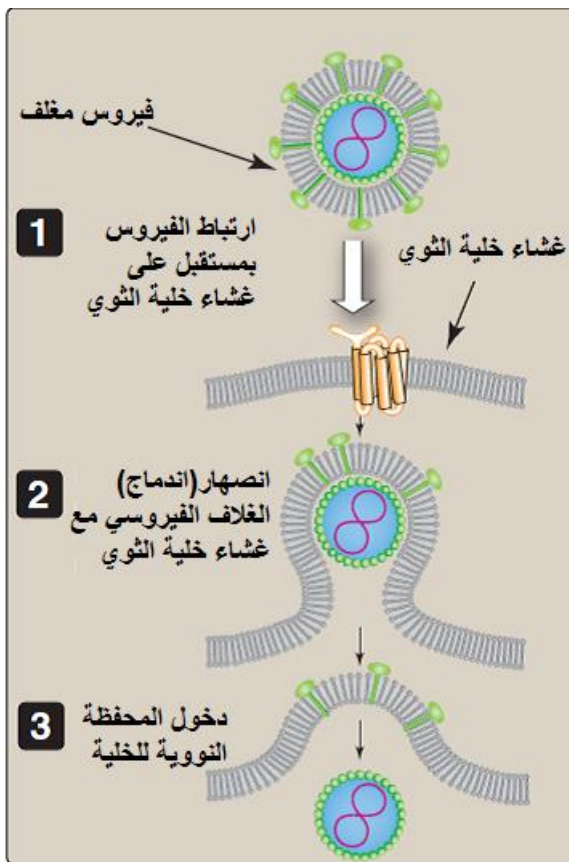
حيث يلتصق الفيروس بخلية الثدي وقد يرتبط ببروتينات نوعية على سطح الخلية تلعب دور مستقبلات، قد يتم انتاج أضداد ترتبط بالفيروس وتمنع التصاقه.

2- الدخول Penetration:

والذي يحدث بإحدى آليتين :

- الالتقام بشكل يشبه البلعمة حيث يتشكل حويصل يدخله للخلية.

- الاندماج حيث يندمج غلاف الفيروس مع غشاء الخلية ويصبحان واحد ويقذف بالمادة الوراثية لداخل الخلية.



3- نزع المعطف Uncoating:

يتحرر الجينوم الفيروسي، تقوم أنزيمات الخلية (اليلول lysosome) بنزع المعطف ، ولم يعد هنا اسمه فيروس.

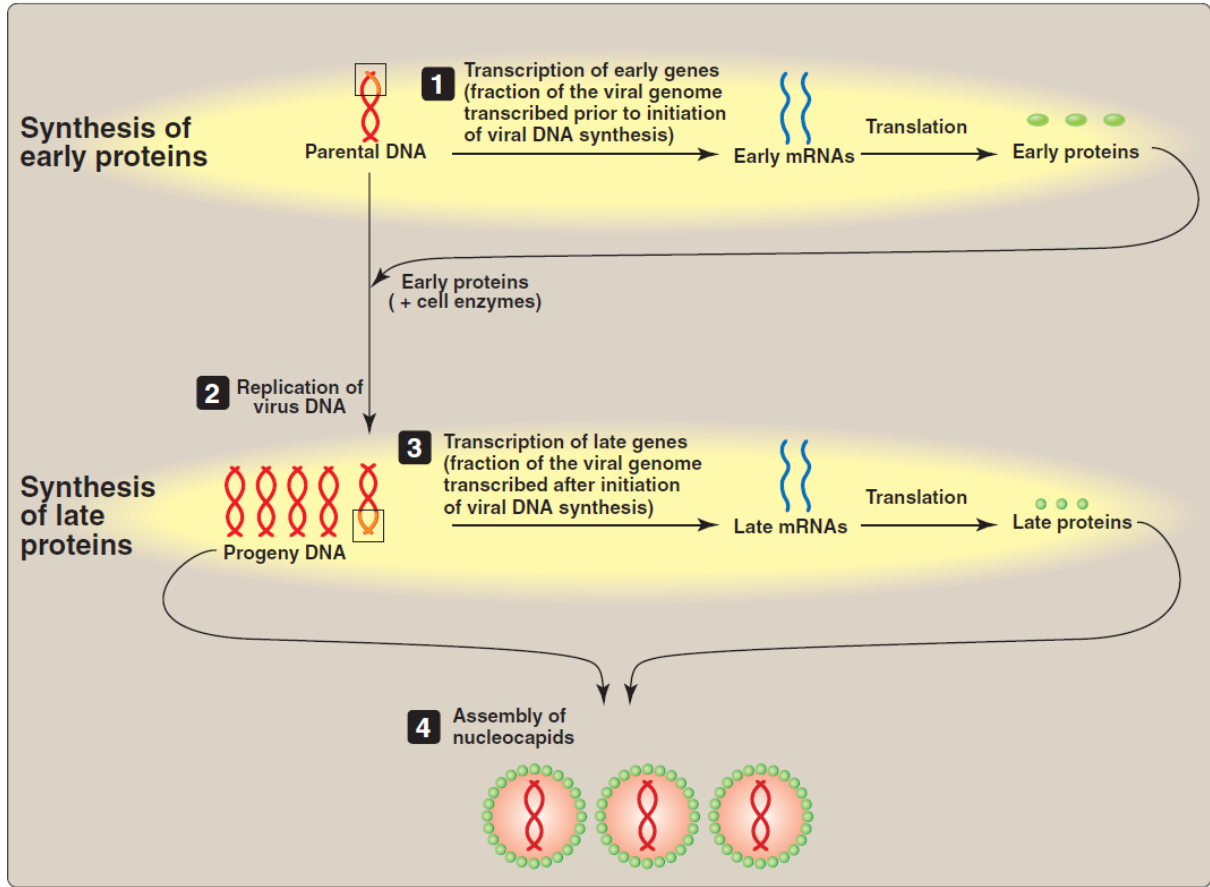
4- التنسخ Replication:

تختلف حسب نوع الحمض النووي الفيروسي (DNA, RNA)

فيروسات DNA:

يتنسخ الـ DNA داخل نواة خلية المضيف بواسطة الأنزيمات الفيروسية، يليه اصطناع البروتينات

البنوية للمحفظة الذي يتم في الهبولى بواسطة أنزيمات خلية المضيف، تنقل البروتينات الفيروسة للنواة لترتبط مع الـDNA لتشكيل الفيروس.



فيروسات RNA:

فيروسات تتضاعف وفق أربع طرق تبعاً لأنواعها:

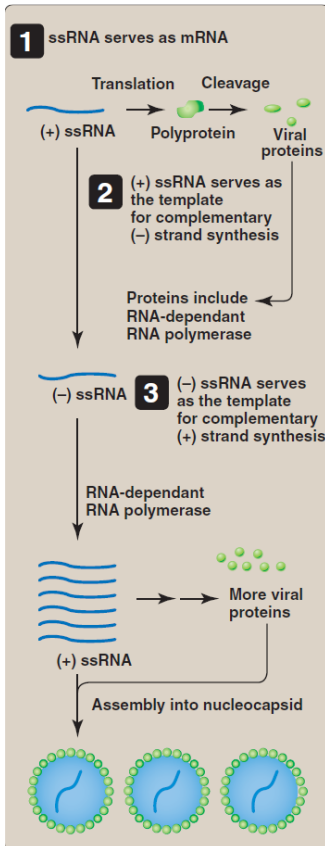
1- فيروسات الـRNA وحيد الطاق ذات القطبية الموجبة (+)ss RNA:
يعمل حمضها النووي كمرسال mRNA وتصطنع بروتينات الفيروس مباشرة بواسطة أنزيمات الفيروس.

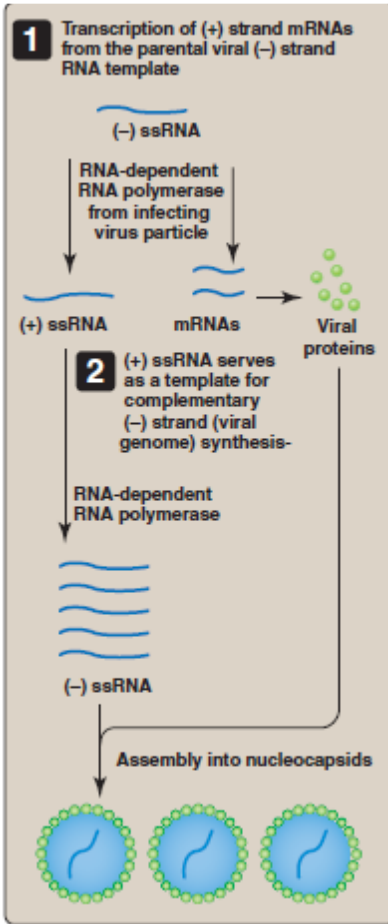
2- فيروسات الـRNA وحيد الطاق ذات القطبية السالبة (-)ss RNA:
يتم عمل نسخة ذات قطبية موجبة مكملية للطاق السالب بواسطة أنزيم الفيروس ومن ثم يتم تصنيع البروتينات مثل فيروس Influenza.

3 - فيروسات الـRNA ثنائي الطاق:
يتم فصل الطاقين ويتم التعامل مع كل سلسلة على حدا كما سبق في النوعين السابقين.

4- الفيروسات القهقرية HIV:

يحتوي هذا النوع على RNA ايجابي القطبية ومع ذلك فهو لايعمل فوراً كقالب، حيث يحتوي أنزيمات المنتسخة العكسية Reverse





Transcriptase التي تحوّل (+ RNA) إلى DNA والذي يتحول بدوره إلى mRNA ثم تتم عملية النسخ.

يلي تصنيع البروتينات الفيروسيّة (البنويّة منها وغير البنويّة مثل الأنزيمات) و اصطناع الحمض النووي بواسطة أنزيم البوليميراز Polymerase عملية التجميع.

5- التجميع Assembly :

يمكن أن يحدث في النواة أو الهيولى أو الغشاء الهولي (في الفيروسات المغلفة).

6- التحرر Release:

في الفيروسات العارية يحدث تمزق مفاجئ للخلية ، وفي الفيروسات المغلفة يحدث انبثاق متدرج (تبرعم) للأغلفة الفيروسيّة من خلال غشاء الخلية.

✓ نتيجة لدورة حياة الفيروس السابقة نحن أمام أحد احتمالات :

- موت الخلية المخموجة .
- أو استمرار الخمج دون موت الخلية وقد يحدث تعايش بين الفيروس والخلية .
- وقد يحدث الفيروس تغيير خبيث في الخلايا المخموجة حيث يقوم الفيروس بتغيير المادة الوراثية للخلية المضيفة مما يؤدي إلى حدوث تنشؤ ورمي.

المناعة :

- يحدث الشفاء في الأخماج الفيروسيّة بتأزر ما بين آليات الدفاع الموضعي كالأليات الالتهابية والبلعمة وال-Interferon (وهو مادة تفرزها اللمفاويات) ، والمناعة النوعية التي تتوسطها اللمفاويات التائية أو البائية.
- تساهم المناعة الخلوية البدئية في الشفاء ، أما المناعة الخلطية (تشكل الأضداد) تساعد في الشفاء وتساهم في الوقاية .

سنبدأ الآن في دراسة الفيروسات :

فيروسات ال-DNA غير المغلفة Nonenveloped DNA viruses

منها : البابوفية Papovaviridae و الغدانية Adenoviridae والصغيرة Parvoviridae

- تشترك في كونها فاقدة للغلاف Envelope ، وذات بنية بسيطة نسبياً.
- الأمراض المرتبطة معها تتراوح ما بين أخماج تنفسية علوية وأورام.

الفيروسات البابوفية Papovaviridae

تمتلك محفظة متعددة الوجوه icosahedral ، تحوي DNA دائري ثنائي الطاق ملتف .

تقسم بدورها حسب بنية وتعقيد المجين إلى تحت فصيلتين : Polyomavirinae و Papillomavirinae

فصيلة فيروسات الأورام الحليمية Papillomavirinae

- تحرض كافة فيروسات الأورام الحليمية حدوث آفات ظاهرية مفرطة التنسج لدى المصاب.
- يوجد أكثر من 70 نوع من فيروسات الأورام الحليمية البشرية (HPV) Human Papillomavirus ، تصيب الظهارة السطحية للجلد والأغشية المخاطية، وقد تملك قدرة على التسبب بأمراض خبيثة.
- تنتقل بالتماس المباشر .
- تسبب HPV : الثآليل عند توضعها في الجلد نتيجة التكاثر الخلوي والتمايز المتأخر، وتتطور لخبثات خاصة في الثآليل المتوضعة على السطوح المخاطية خاصة بالجهاز التناسلي ويرتبط ذلك بعدد محدود من أنماط فيروس الورم الحليمي.
- يمكن تشخيصها عيانياً بمشاهدة الآفة، وتعالج إما بالإزالة الجراحية أو باستخدام الأزوت السائل أو مواد كيميائية سامة للخلايا.

فصيلة الفيروسات التوارمية Polyomavirinae

- هناك نوعان من فيروسات التوارم البشرية BKV و JCK ،تنتقل عبر القطيرات التنفسية .
- يسبب JCV مرض نادر مميت مزيل للنخاعين هو اعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤر يحدث فقط عند مرضى المختلين مناعياً مثل مرضى الإيدز، كما يسبب BKV التهاب مثانة في نفس المجموعة.

الفيروسات الغدانية Adenoviridae

فيروسات غير مغلفة محفظة متعددة الوجوه icosahedral ، ذات DNA خطي ثنائي الطاق، تسبب بشكل شائع أمراض في الجهاز التنفسي والتهاب المعدة والأمعاء والتهاب الملتحمة، وتهاجم فقط الخلايا الظهارية في العضو المصاب دون أن تسبب أمراض جهازية.

الفيروسات الصغيرة Parvoviridae

تعتبر الأصغر بين فيروسات DNA غير مغلفة محفظتها icosahedral ، ذات DNA خطي وحيد الطاق. تنتقل بالطريق التنفسي ، وتسبب وخاصة الفيروس الصغيرة المستقلة B19 الممرضة عند الإنسان طفح يدعى (الحمى العدوانية) بشكل صفة على الوجه يليها التهاب مفصل حاد ويحدث شفاء عفوي بعد أسابيع. كما تسبب عيوب خلقية عند الجنين أو إجهاض عفوي .

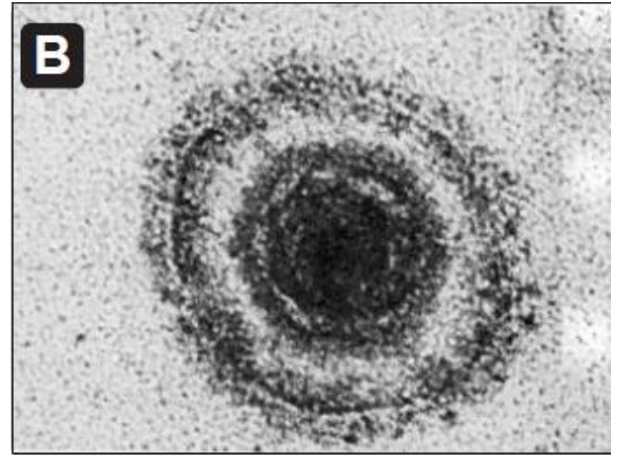
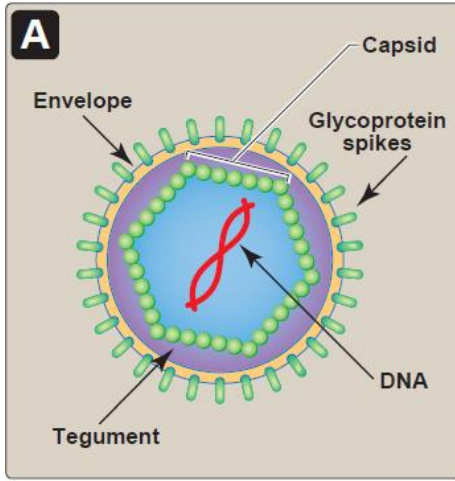


فيروسات الـ DNA المغلفة Enveloped DNA Virus

تشمل عائلتين : عائلة الفيروسات الحنئية *Herpesviridae*، عائلة فيروس الجدري *Poxviridae*.
- تعتبر فيروسات مغلفة ثنائية الطاق.

عائلة الفيروسات الحنئية *Herpesviridae*

تتكون من محفظة متعددة الأوجه Icosahedral، تحاط بغلاف بروتيني شمعي، يتوضع بين الغلاف والمحفظة مادة بروتينية تسمى اللحافة Tegument



وتحتوى اللحافة على أنزيمات مرمزة للفيروس، وعوامل نسخ أساسية لبدء الدورة الخمجية.
- جميعها تملك القدرة على الدخول إلى الحالة الكامنة (كمون - غير الإزمان) بعد الخمج البدئي، ثم يعاد تنشيطها بوقت لاحق.

هناك ثمانية أنواع بشرية معروفة من فيروسات الحلا، تصنف إلى ثلاث فصيلات اعتماداً على خصائصها الحيوية:

1- فصيلة الفيروسات الحنئية α (مجموعة فيروسات الحلا البسيط):
لها دورة نمو قاتلة للخلايا وسريعة نسبياً، تقوم بالكمون في العقد العصبية، ينتمي لهذه المجموعة ثلاث فيروسات: فيروس الحلا البسيط HSV 1، فيروس الحلا البسيط HSV 2، الفيروس النطاقي الحماقي VZV المسؤول عن مرض الحماق.

2- فصيلة الفيروسات الحنئية β (مجموعة الفيروس المضخم للخلايا):
دورة تنسخها بطيئة نسبياً، وذلك يؤدي لتشكيل خلايا عملاقة مميزة متعددة النوى وهو سبب تسمية الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalo Virus CMV، تقوم بالكمون بالنسج الغدية، ينتمي لهذه المجموعة ثلاث فيروسات: النمط 6 من فيروسات الحلا البشرية، النمط 7 من فيروسات الحلا البشرية، الفيروس المضخم للخلايا البشرية CMV

3- فصيلة الفيروسات الحلئية ٤ (المجموعة التكاثرية المتقلبة):

أكثر المجموعات ضرراً، تنتسخ في الظهارة المخاطية حيث تحدث فيها أحماجاً كامنة، يوجد فيروسان : فيروس ايبشتاين بار EBV، النمط 8 من فيروسات الحلا البشرية (يرتبط مع ورم كابوزي يشاهد عند مرضى الأيدز)

فيروسات الحلا البسيط النمط 1 و 2

تنتقل بالتماس المباشر مع المفرزات و الآفات الجلدية أو المخاطية الحاوية على الفيروسات (تنتقل بالتقبيل).
ينكاث كل HSV-1 و HSV-2 في الخلايا الظهارية للسطح المخاطي المصاب ، فتتشكل حويصلات أو قرحات سطحية حاوية على الفيروس.

- بعد الشفاء يحدث خمج كامن مدى الحياة في العقد المنطقية، ممكن أن يعاود الفيروس نشاطه لأي سبب (أشعة شمس أو رض أو دورة طمثية...) لينتقل عبر الأعصاب للمنطقة الأصلية لتعود الأعراض.

بشكل عام :

يسبب HSV-1 أحماج في القسم العلوي من الجسم (التهاب لثة وفم عند الأطفال أو التهاب بلعوم ولوزتين عند البالغين).

يسبب HSV-2 آفات في القسم السفلي للجسم (آفات جهاز بولي وتناسلي بشكل قرحات موضعية (حلا تناسلي) قد تنتقل للوليد).

تعالج بالمضادات الفيروسية مثل Acyclovir وهو فعال ضد فيروسات الحلا

الفيروس النطاقي الحماقي Varicella-Zoster Virus VSV

- تسبب الإصابة الأولية مرض الحماق (جدري الماء) (Chickenpox)

Varicella أو الحلا النطاقي المدعو أيضاً بالحزام الناري أو زنار النار.

- ينتقل تنفسياً ، حيث يصيب المخاطية التنفسية ثم ينتشر للعقد اللمفية كما يدخل

للدوران - وقد يتكاثر بالكبد والطحال وتصاب بالنهاية الخلايا الشبكية البطانية

للأوعية الشعرية والخلايا الظهارية للجلد مما يؤدي لظهور الحويصلات المميزة

للحماق الحاوية على الفيروس التي تظهر بعد 14- 21 يوم من العدوى.

- يكون الشخص المصاب معدي قبل يوم أو يومين من ظهور الطفح الجلدي.

- قبل ظهور الطفح تظهر أعراض غير نوعية مثل الحمى والصداع وألم بطني يليها

ظهور الطفح على الوجه والفروة والجذع بشكل حطاطات حمراء تتطور لحويصلات

حاوية على الفيروس تنقشر بعد 48 ساعة.

- يحدث شفاء عفوي دون ندبات.

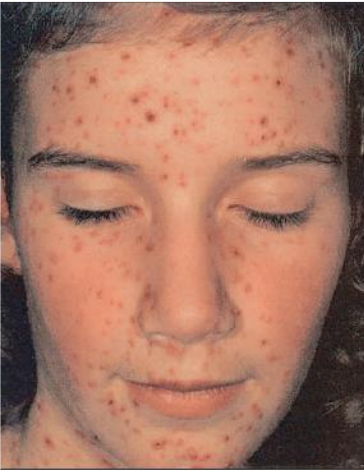
- خطورتها لدى مضعفي المناعة ، ولدى الحوامل قد تنتقل للجنين.

الحلا النطاقي : (الخمج المعاود) نتيجة كمونها في العقد العصبية ، تعاود في حالات قليلة ، تتشكل آفات حويصلية

على مسير العصب وبترافق مع ألم عصبي يدعى بالعامية زنار النار (بسبب ألم حرقة شديدة على مسار العصب)

الفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) Human CytoMegal Virus

- من فصيلة الفيروسات الحلئية β البطيئة التنسخ ، بحيث تتضخم الخلايا المصابة بشكل كبير ونموذجي وتصبح متعددة النوى .



- يعتبر هذا الفيروس في الولايات المتحدة الأمريكية السبب الأكثر شيوعاً لأخماج داخل الرحم والشذوذات الولادية.

- يشكل تهديداً خطيراً للمرضى المصابين بعوز أو كبت مناعي.

- ينتقل الفيروس بالتماس مع المصاب وسوائله ، وبالطرق الجنسية ، أو عن طريق زرع الأعضاء أو نقل الدم، قد ينتقل بواسطة حليب الأم، وقد يعبر المشيمة ويصيب الجنين داخل الرحم.

- يتميز الفيروس بعد دخوله بمراحل من الكمون وعودة النشاط بشكل نوب متكررة وي طرح المريض بشكل لا عرضي الفيروس خلال فترات طويلة نسبياً، تحدث فترات الكمون في الوحيدات و البالغات ، وممكن خلايا الكلية.

- غالباً الإصابة لا عرضية لدى البالغين الأصحاء ، وقد يؤدي إلى متلازمة كثرة وحيدات النوى على شكل التهاب بلعوم ولوز.

- خطورة المرض في شريحتين من المرضى : المصابين بنقص مناعة، و الأخماج الولادية الخلقية.

الأخماج الولادية:

- عند النكس لإصابة سابقة تكون شدة الخمج أقل بسبب وجود أضداد تنتقل للجنين مع الفيروس.

- أما عند الأمهات اللواتي تعرضن للإصابة لأول مرة خلال الحمل يصاب 30-50% من الأجنة بالخمج ، و 10% فقط من هؤلاء الأجنة تظهر لديهم الأعراض وتكون أكثر شدة في الثلث الأول للحمل حيث تظهر ضخامات في الكبد والطحال وطفح أو خلل في السمع أو تأذي عيني يظهر لاحقاً.



أخماج المرضى اللذين يعانون من عوز أو تثبيط مناعي:

يكون المثبطون مناعياً والمتقنين للطعوم (زراعة الأعضاء) معرضين للخطورة بسبب وجود الفيروس CMV في النسيج المراد زرعه أو في الكريات البيض في الدم المرافق بالإضافة لعودة نشاط الفيروس الكامن لديهم بسبب تناولهم مثبطات مناعية.

فيروسات الحلاّ البشري نمط 6 و 7

من فصيلة الفيروسات الحلئية النمط β يسببان طفح جلدي يسمى الوردية الطفلية عند الأطفال بعمر 3 سنوات وتشفى بشكل تلقائي.

فيروس إيبشتاين – بار Epstein-Barr Virus EBV

- العامل المسبب لكثرة الوحيدات الخمجي لدى البالغين الشباب.

- أدى اكتشافه وارتباطه مع داء لمفومة بوركيت لدى الأطفال إلى معرفته كأول فيروس بشري مرتبط بشكل واضح مع الخباثة.

- يحدث الانتقال بواسطة اللعاب لذا يسمى بداء القبيل.

- الموقع البدئي لانتساخ الفيروس هو ظهارة البلعوم الفموي ، ثم يقوم قسم بإصابة للمفاويات B، ويحرض تكاثر للمفاويات B وزيادة مترافقة في مجموع الأضداد .

تظهر أعراض التهاب بلعوم وتضخم عقد لمفية خاصة رقبية ، حمى ، ارتفاع خمائر الكبد ، صداع.

- يرتبط بالخباثات كما في لمفوما بيركيت (Burkitt lymphoma (BL) وسرطان البلعوم الأنفي و الأخماج لدى مرضى نقص المناعة .
- التشخيص يتم بملاحظة وجود لمفاويات غير نموذجية في اللطاخة المحيطية.

فيروس الحلاّ البشري النمط 8 HHV-8:

- لا يحدث الخمج بهذا الفيروس بنفس التواتر الذي يحدث به فيروسات الحلاّ البشري الأخرى عند الأصحاء.
- تم كشف مجين الفيروس وبروتيناته في أكثر من 90% من سرطان : ساركومة كابوزي Kaposi's Sarcoma . KS
- ينتقل الفيروس بشكل أساسي جنسياً.

انتهت المحاضرة
