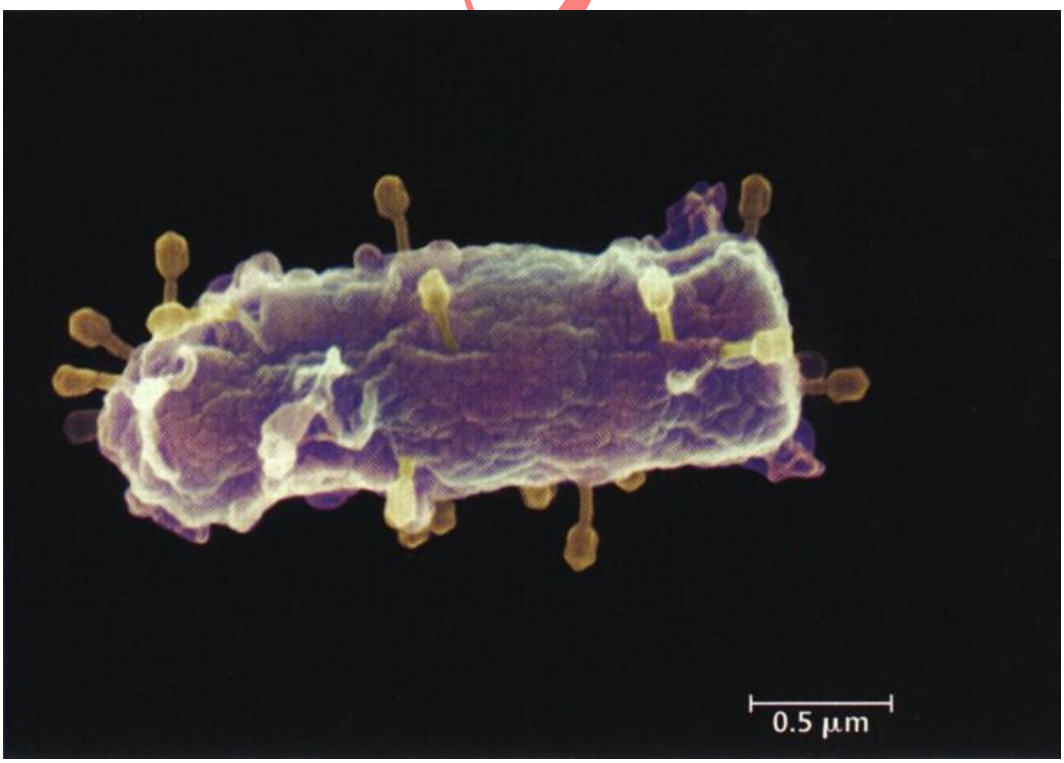
وراثيات الفيروسات

The Genetics of Viruses

مقدمة: المنظومات الميكروبية النموذجية

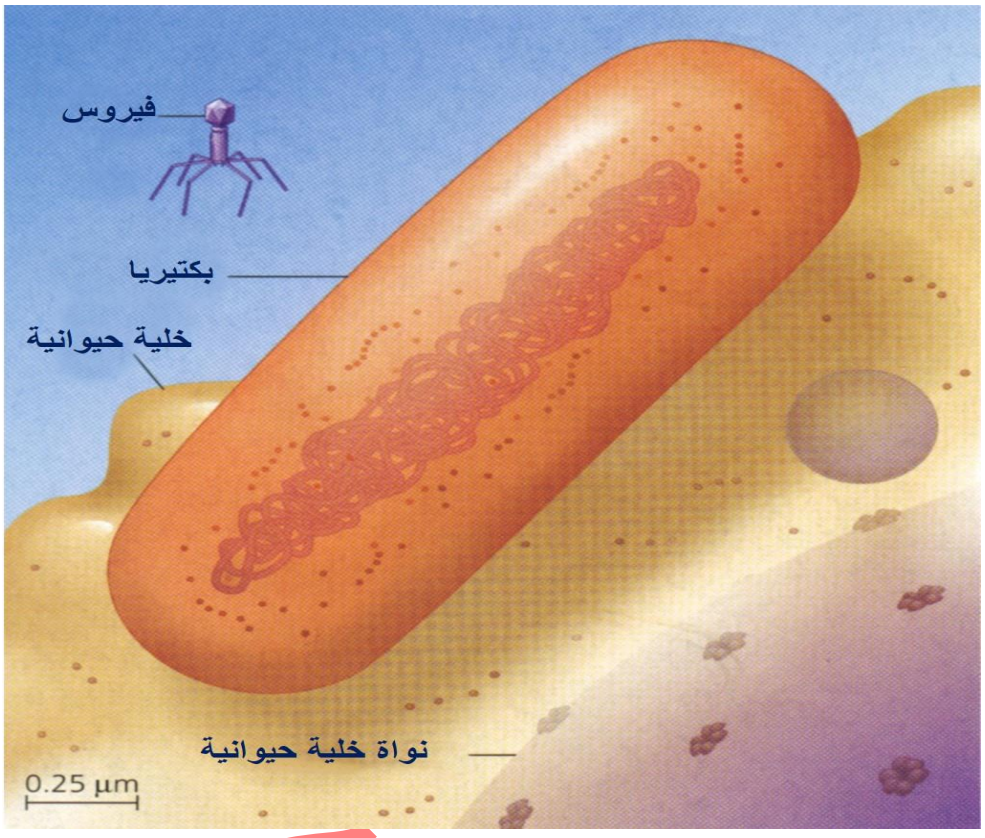
يُظهر الشكل (8:1) خلية بكتيرية تهاجمها بنى عديدة تشبه مصاصات lollipops مصغرة. هذه البنى هي نمط من فيروس يدعى عاثيّة bacteriophage ال T4 وهي تعدي بكتيرة الايشريشية الكولونية. وعندما تحقن العاثيّة ال DNA الخاص بها في الخلية تكون قد شرعت بسيطرة وراثية على البكتيريا. تُستَخدم الايشريشية الكولونية E.coli وفيروساتها كمنظومات نموذجية model systems للدراسات من أجل:

- الكشف عن المبادئ البيولوجية العريضة.
- تقديم الدلائل على أن المورثات مكونة من ال DNA وأنها محورية في معالجة الآليات الجزيئية للعمليات الأساسية لتضاعف ال DNA وانتساخه وترجمته.
- الاستفادة من الآليات الوراثية الفريدة والمفيدة بحد ذاتها التي تمتلكها الفيروسات والبكتيريا. ولهذه الآليات تطبيقاتها الهامة في فهم الكيفية التي تسبب بها الفيروسات والبكتريا المرض.
- استخدامها في التطبيقات التي مكنت العلماء من التلاعب بالمورثات ونقلها من كائن الى آخر. ولهذه التقانات أثرها الهام على البحث الأساسي والتقانة الحيوية biotechnologe على حد سواء.



الشكل (8:1): عاثيّة ال T4 وهي تُعدي خلية الإيشيرشيا الكولونية

إن البكتيريا بدائيات نوى، خلاياها أصغر حجماً وأبسط تنظيماً من خلايا النباتات والحيوانات حقيقيات النوى. أما الفيروسات فهي أبسط وأصغر بكثير (الشكل 8.2)، وتفتقر للبنى والماكينة الاستقلابية الموجودة في الخلايا بشكل عام. فمعظم الفيروسات هي مورثات مصرورة في غلالات coats بروتينية. وسنقوم بدراستها كأبسط منظومات وراثية على الإطلاق وأدوارها كعوامل ممرضة أو محدثة للمرض.



الشكل (8:2) مقارنة في الحجم بين فيروس وبكتريا وخلية حيوانية. لا يظهر سوى بروتين خلية حيوانية نموذجية، ذات قطر في حدود عشرة أضعاف طول الإيشريشية الكولونية.

يملك الفيروس جينوماً لكنه لا يستطيع التناسل إلا في خلية مضيفة

استطاع العلماء اكتشاف الفيروسات بطريقة غير مباشرة قبل زمن طويل من تمكنهم رؤيتها، ويعود اكتشاف الفيروسات إلى نهاية القرن التاسع عشر.

أولاً: اكتشاف الفيروسات:

يسبب مرض فسيفساء التبغ tobacco mosaic بطء في نمو نباتات التبغ. ويكسب أوراقه ألواناً مبرقشة أو فسيفسائية (الشكل 8:3). في عام 1883 اكتشف العالم الألماني **أدولف ماير** Adolf Mayer إمكانية نقل المرض من نبات إلى آخر بدلك النباتات السليمة بعصارة مستلخصة من أوراق نباتات مريضة. وعندما لم يجد في العصارة أي ميكروب معدٍ، استنتج **ماير** أن المرض سببه بكتيريا صغيرة لا يمكن رؤيتها تحت المجهر الضوئي.

الشكل (8:3): عدوى فيروس فسيفساء التبغ (TMV). مقارنة بين ورقة تبغ منعدية تجريبياً بفيروس فسيفساء التبغ (على اليمين وأخرى غير منعدية (على اليسار).

بعد ذلك بعقود، جاء الروسي ديمتري إيفانوويسكي Dimitri Ivanowsky ليختبر هذه الفرضية، حيث مرّر عصارة أوراق التبغ المصابة بالعدوى عبر مرشحة مصممة لإزالة البكتيريا، فبقيت العصارة بعد الترشيح قادرة على إحداث مرض الفسيفساء.

تشبّث إيفانوويسكي بفرضية أن البكتيريا وراء مرض فسيفساء التبغ، واعتقد أن البكتيريا هذه كانت صغيرة جداً وتستطيع عبور المرشحة، أو أنها كوّنت سُمّاً راشحاً سبّب المرض. وقد استثنى الاحتمال الأخير عندما اكتشف عالم النبات الألماني مارتينوس بيجيرنك قدرة العامل المعد في العصارة على التناسل. إذ يحتفظ العامل الممرض بقدرته على إحداث المرض بعد النقولات المتعددة من نبات إلى نبات آخر.

لا يتناسل العامل الممرض إلا ضمن الخلية المضيفة الذي نقل العدوى إليها. لقد افترض بيجيرينك Beijerinck وجود جسيم قادرٍ على التناسل أصغر قدّاً وأكثر بساطة من البكتيريا. وفي عام 1935 جاء ما أكد ظنونه عندما قام العالم الأمريكي ويندل ستانلي Wendell Stanley ببلورة الجسيم المعدي، وهو ما يعرف اليوم بفيروس فسيفساء التبغ (TMV). وفيما بعد، شُوهد فيروس فسيفساء التبغ وغيره من الفيروسات بمساعدة المجهر الإلكتروني.

حسان حسن

ثانياً: بنية الفيروسات

لا يتجاوز قطر الفيروسات العشرين نانومتر، وهي بذلك أصغر من الريبوسومات. ويمكن لرأس دبوسٍ أن يحمل الملايين منها، وحتى إن أكبر الفيروسات بالكاد ترى بالمجهر الضوئي. إن الفيروسات هي جسيمات معدية تتكون من حمض نووي تكتنفه غلالة بروتينية، أو في بعض الحالات، غلاف غشائي.

1- الجينومات الفيروسية Viral Genomes

تختلف بنية جينومات الفيروسات كثيراً حسب نوع الفيروس، فقد تتألف هذه الجينومات من:

- DNA مضاعف السلسلة.
- DNA أُحادي السلسلة.
- RNA مضاعف السلسلة.
- RNA أُحادي السلسلة.

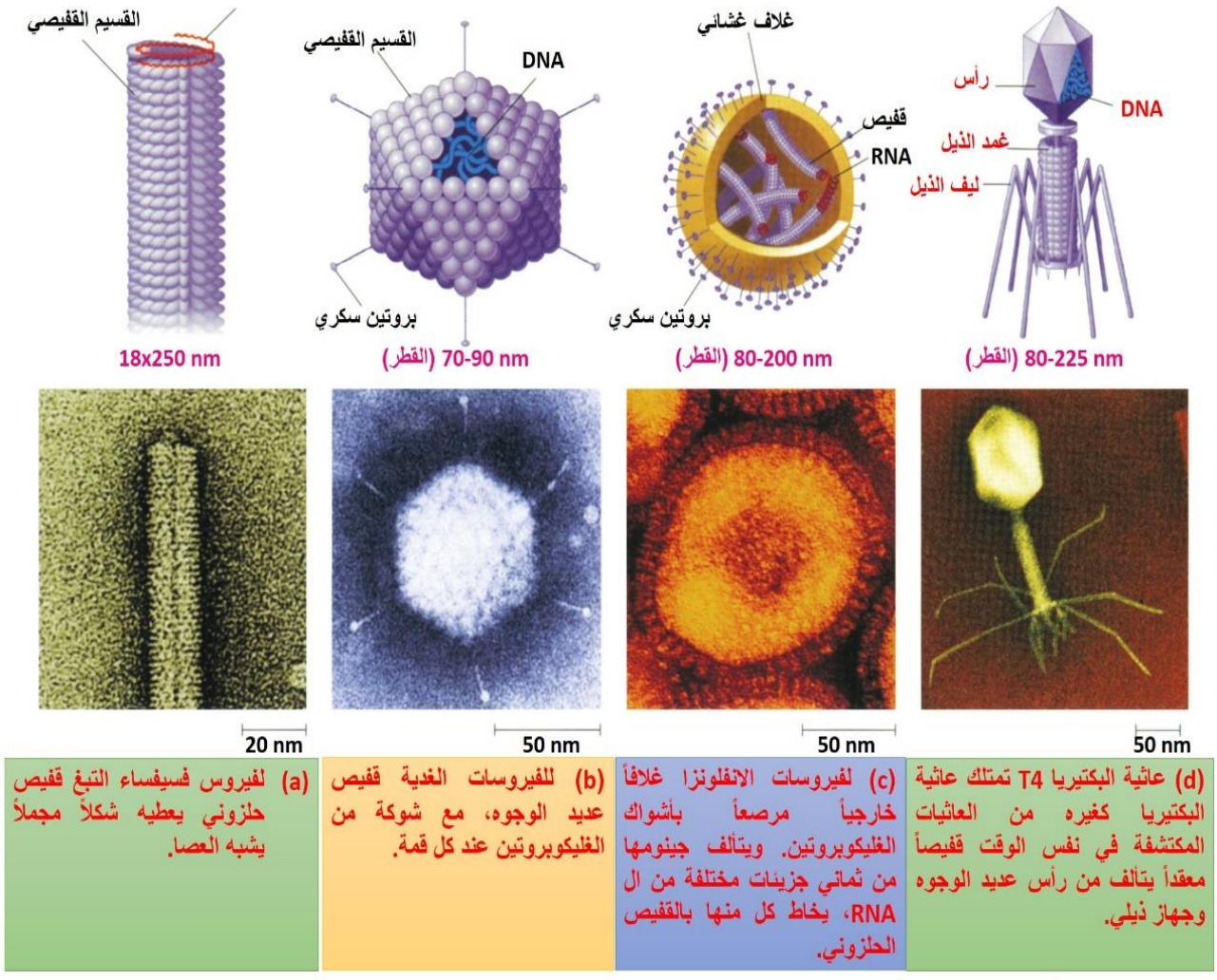
ويُدعى الفيروس بفيروس DNA (دنوي) أو فيروس RNA (رنوي) وفق طبيعة الحمض النووي الذي يتألف منه ذلك الفيروس. وفي كلا الحالتين، ينتظم الجينوم عادة في جزيء مدوّرٍ أو خطيٍّ مفردٍ من الحمض الأميني (البروتينات). تملك أصغر الفيروسات أربع مورثات فقط، فيما تملك أكبرها عدّة مئات من المورثات.

2- الغُلف و القُفيصَات Capsids And Envelopes

تدعى القشرة shell البروتينية التي تكتنف جينوم الفيروس قُفيصَة capsid واعتماداً على نمط الفيروس، قد تكون القفيصة عصوية الشكل، أو متعددة السطوح، أو ذات شكل أكثر تعقيداً (كال T4). تتألف القُفيصات من أعداد ضخمة من تحت وحدات subunits بروتينية تدعى القُسَيمات القُفَيصيةcapsomeres. يمتلك فيروس فسيفساء التبغ قفيصةً صلبة عصوية الشكل تتكون مما يزيد عن ألف جزيئة من نمطٍ مفردٍ من بروتينٍ ينتظم على شاكلة حلزون (الشكل 8:4a). إن للفيروسات الغدية adenoviruses التي تصيب السبل التنفسية للحيوانات بالعدوى /252/ جزئية من البروتين ذاته، منتظمةً في قُفيصة عديدة الوجوه، ولها من الوجيهات المثلثية عشرون وجهاً icosahedron (الشكل 8:4b).

تمتلك بعض الفيروسات بنىً إضافية تساعدها في إصابة مضيفها بالعدوى، فمثلاً يحيط غلافٌ غشائيٌ بقُفيصات فيروسات الأنفلونزا، وكثير من الفيروسات الأخرى التي توجد في الحيوانات (الشكل 8:4c). وتحتوي هذه الغُلف الفيروسية viral envelopes (المشتقة من غشاء الخلية المضيفة) على الشحوم الفوسفورية لغشاء الخلية المضيفة وبروتيناته. وهي تحتوي أيضاً على بروتينات وغليكوبروتينات (بروتينات سكرية) gliycoproteins من أصل فيروسي (الغليكوبروتينات تتصل بالكاربوهيدرات بروابط تساهمية). تحمل بعض الفيروسات قليلاً من أنزيمات فيروسية ضمن قفيصاتها.

توجد أعقد القُفيصات بين الفيروسات المعدية للبكتيريا، والتي تدعى عاثيّات البكتريا bacteriophages أو ببساطة العاثيّات phages (فيروس حال الجراثيم). وقد اشتملت أولى العاثيّات المدروسة على سبع أنواع تعدي الإيشريشية الكولونية E. coli. أُطلق على هذه العاثيّات : النمط الأول (T1) والنمط الثاني (T2) وهكذا حسب ترتيب اكتشافها. وتتميز أنماط العاثيّات الثلاثة المكتشفة في نفس الوقت T- even (T2، T4، T6) بأنها متشابهة في بنياتها إلى حدّ بعيد، حيث تمتلك قفيصاتها رؤوس متطاولة عشرونية الوجوه تكتنف ال DNA. ويتصل بالرأس قطعة من ذيل البروتين ذات ألياف تستخدمها العاثيّات للتشبث بالبكتريا (الشكل 8:4d).



الشكل (8:4): البنية الفيروسية. تتكون الفيروسات من حمض نووي (DNA أو RNA)، تكتنفه غلالة بروتينية (القفيص)، وقد يُحاط أحياناً أخرى بغلاف غشائي. تدعى تحت الوحدات البروتينية التي يتكون القُفيص منها القُسَيمات القُفَيصيّة.

ثالثاً: المظاهر العامة لدورات تناسل الفيروسات: الفيروسات طفيليات داخل خلوية مجبرة obligate، فهي عاجزة عن التناسل إلا في خلية مضيفة. إذ تفتقر الفيروسات للإنزيمات الاستقلابية، والريبوسومات، وغير ذلك

من المتطلبات اللازمة لإنتاج البروتينات. فعندما تكون الفيروسات معزولةً لا تتعدى كونها مجموعات من المورثات مصرورة تنتقل من خلية إلى أخرى.

يستطيع كل نمط من الفيروس أن يعدي طيفاً محدداً من خلايا المضيف، يُسمى طيف المضافة (المضيف) Host range. وتنتج نوعية المضيف هذه عن تطوير الفيروس لمنظومات تعرُّف إذ تتعرف الفيروسات على الخلايا المضيفة بفضل التطابق (مفتاح وقفل lock-and-key) بين البروتينات الخارجية للفيروس وجزئيات المستقبلات النوعية على سطح الخلايا. وبحسب طيف المضافة يمكن تقسيم الفيروسات إلى:

- فيروسات ذات أطياف مضافة واسعة: فمثلا بمقدور فيروس غرب النيل west nile virus وفيروس التهاب الدماغ الخيلي equine encephalitis virus إلحاق العدوى بالبعوض والطير والانسان.

- فيروسات ذات أطياف مضافة ضيقة: لدرجة أنها تقتصر في عدواها على أنواع معينة، فعلى سبيل المثال لا يعدي فيروس الحصبة measles ولا فيروس شلل الأطفال Poliovirus سوى الإنسان. وتقتصر عدوى فيروسات الرشح عند الإنسان على الخلايا المبطنة للسبيل التنفسي العلوي فيما يرتبط فيروس الإيدز بمستقبلات نوعية على أنماط معينة من خلايا الدم البيضاء.

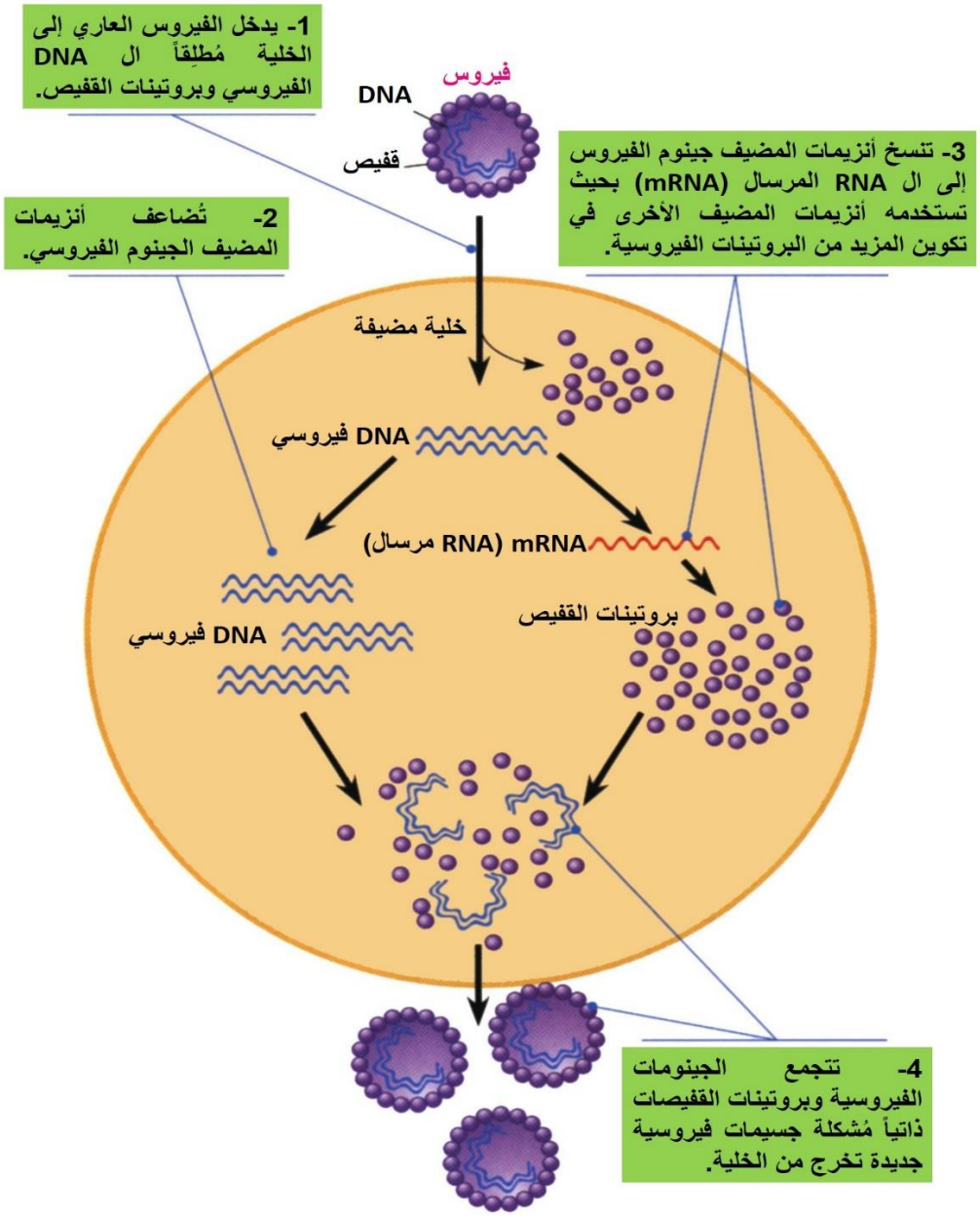
تبدأ العدوى الفيروسية عندما يدخل جينوم الفيروس إلى داخل الخلية المضيفة (الشكل 8:5). وتختلف آلية الدخول إلى الخلية المضيفة بحسب نمط الفيروس ونمط الخلية المضيفة. فمثلاً، تستخدم عاثيّات الأنماط المكتشفة معاً T-even الجهاز الذيلي في إقحام ال DNA في البكتيريا (انظر الشكل 8:4d). وحالما يصبح الجينوم داخلاً يستطيع تجنيد الخلية المضيفة من خلال إعادة برمجتها، لتعمل على نسخ الحمض النووي الفيروسي وتصنيع البروتينات الفيروسية.

تقدم الخلية المضيفة النكليوتيدات لتكوين الحمض النووي، بالإضافة إلى الإنزيمات، والريبوسومات وال RNA الناقل والحموض الأمينية وال ATP، وغير ذلك من المكونات الضرورية لتكوين بروتينات الفيروس. تستخدم معظم الفيروسات ال DNA بوليميراز الخاص بالخلية المضيفة لاصطناع جينومات جديدة وفق القوالب التي يقدمها ال DNA الفيروسي. وفي المقابل تلجأ فيروسات ال RNA من أجل مضاعفة جينوماتها إلى استخدام بوليميرازات خاصة يشتمل عليها الفيروس يمكنها استخدام ال RNA كقالب.

بعد إنتاج جزيئات الحمض النووي وقسيمات القفيص عادة ما يكون تجمعها في فيروسات جديدة عملية عفوية كتجميع ذاتي self-assembly. ينتهي أبسط نمط لدورة تناسل فيروسية بخروج مئات أو ألوف الفيروسات

من الخلية المضيفة المنعدية، وهذه العملية عادة تُلحق الضرر بالخلية أو تحطمها. تنتقل هذه الفيروسات الخارجة من الخلية إلى خلايا جديدة ناشرةً بذلك العدوى الفيروسية.

هناك تنوع في دورات التناسل الفيروسية وسندرس دورات تناسل الفيروسات البكتيرية (العاثيّات) والفيروسات الحيوانية.



الشكل (8:5): دورة التناسل الفيروسية المبسطة: الفيروس طفيلي مجبر داخل خلوي فهو يستخدم الطلائع الدقيقة في الخلية المضيفة ومعداتها ليتناسل في أبسط الدورات الفيروسية هذه يكون الطفيلي فيروس DNA ذو قفيص يتألف من نمط وحيد من البروتين.

أ- الدورات التناسلية للعاثيّات:

تُعتبَر العاثيّات من أكثر الفيروسات المدروسة على الإطلاق، وإن كان بعضها من بين أكثر الفيروسات تعقيداً. لقد قاد البحث في العاثيّات إلى اكتشاف أن بعض فيروسات ال DNA المضاعفة السلسلة double-stranded يمكنها أن تتناسل مُخيرةً بين آليتين هما:

- **دورة مُستَذيبة Lysogenic**
- **دورة حالة lytic cycle**

1- الدورة الحالة lytic cycle :

تعرف دورة التناسل التي ينتج عنها موت الخلية المضيفة بالدورة الحالة lytic cycle. يشير هذا المصطلح إلى المرحلة الأخيرة من العدوى والتي تؤدي إلى انحلال (تنفتح عنوة) الخلية البكتيرية المُضيفة مطلقة العاثيّات المنتجة داخلها. ومن ثم تستطيع كل عاثيّة إلحاق العدوى بخلية سليمة، وبذلك يستطيع عدد قليل من الدورات الحالة المتعاقبة تحطيم كامل الجمهرة البكتيرية في غضون ساعات قليلة. إن العاثيّة التي لا تتناسل إلا في دورة حالّة تُدعى عاثيّة مفوّعة virulent phage. وفي الشكل (الشكل 8:6) شرح للخطوات الأساسية التي تمر بها الدورة الحالة لعاثيّة الـ T4 التي تعتبر نموذجا للعاثيّات المفوّعة.

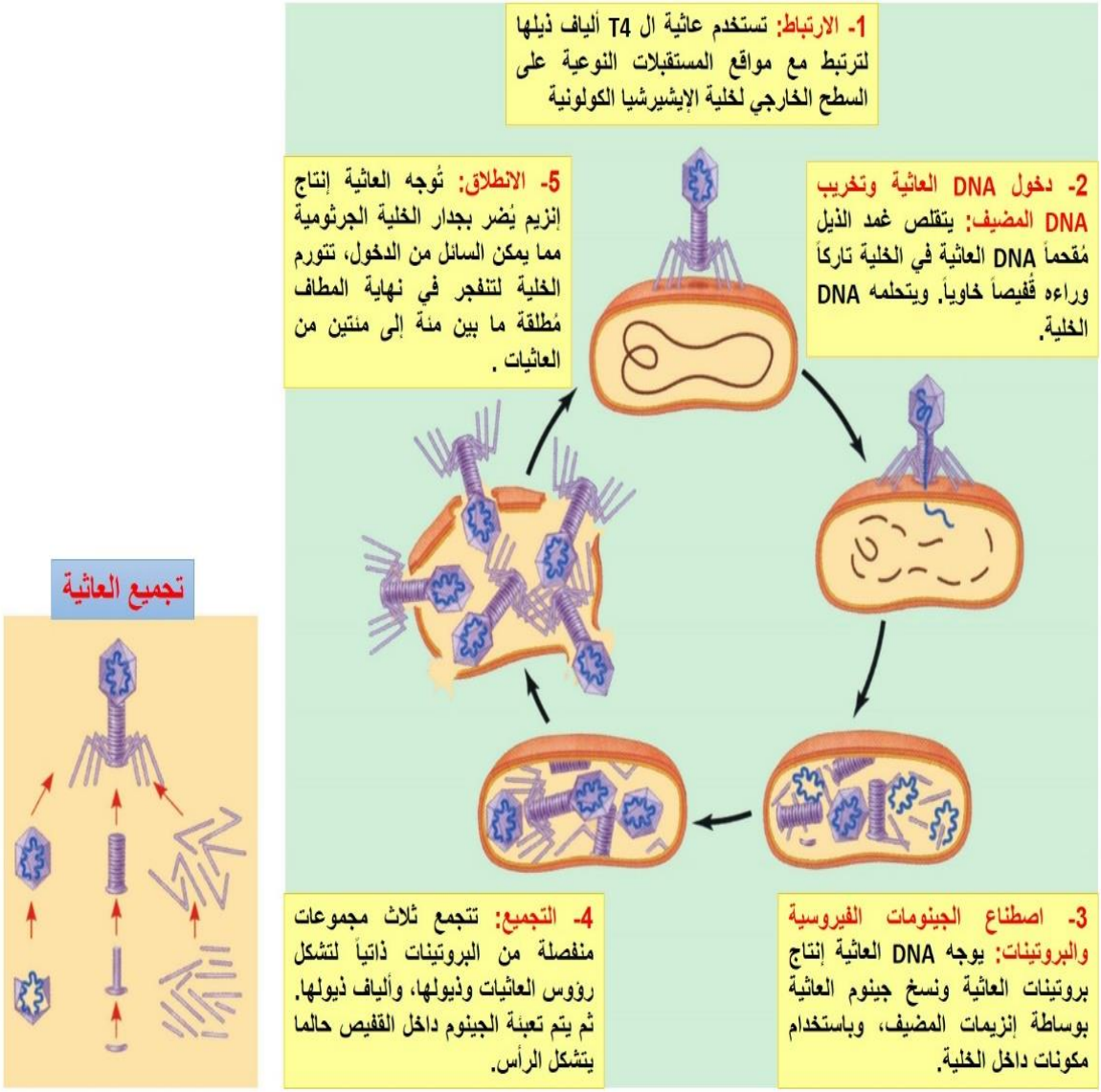
ولكن لماذا لا تُبيد العاثيّات البكتريا عن آخرها؟

في الواقع، تُستخدَم العاثيّات كعلاج طبيّ في بعض البلدان لتساعد في السيطرة على عدوى البكتيريا لكن البكتيريا لديها القدرة على مقاومة العاثيّات، إذ أن هناك عوامل مختلفة تُجنّب البكتريا الانقراض بفعل العاثيّات أهمها:

أولاً: يؤدي الاصطفاء الطبيعي إلى طفراتٍ بكتيريةٍ ذات مواقع استقباليه لا يَستطيع النمط الخاص من العاثيّة التعرف عليها.

ثانياً: حالما ينجح DNA العاثيّة في الولوج إلى الخلية البكتيرية، يقع التّعرف عليه كدخيل فتقطعه أنزيمات خلوية تدعى أنزيمات اقتطاع النكليوزات الداخلية restriction endonucleases، أو ببساطة أنزيمات الاقتطاع restriction enzymes فيما يكون الد DNA الخاص للخلية معدَّلاً كيميائياً بطريقة تمنع عنه هجوم أنزيمات الاقتطاع. وكما ينتج عن الاصطفاء الطبيعي بكتيريا ذات أنزيمات اقتطاع فعّالة، ينتج كذلك عاثيّات طافرة مقاومة لهذه الأنزيمات وبذلك تجري العلاقة بين المضيف والمتطفّل على نحو تطوّري ثابت.

ثالثاً: في بعض الحالات تلجأ كثير من العاثيّات إلى التعايش مع الخلايا المضيفة فيما يدعى بالدورة المُستذيبة lysogenic cycle بدلاً من أن تقوم بحلها.



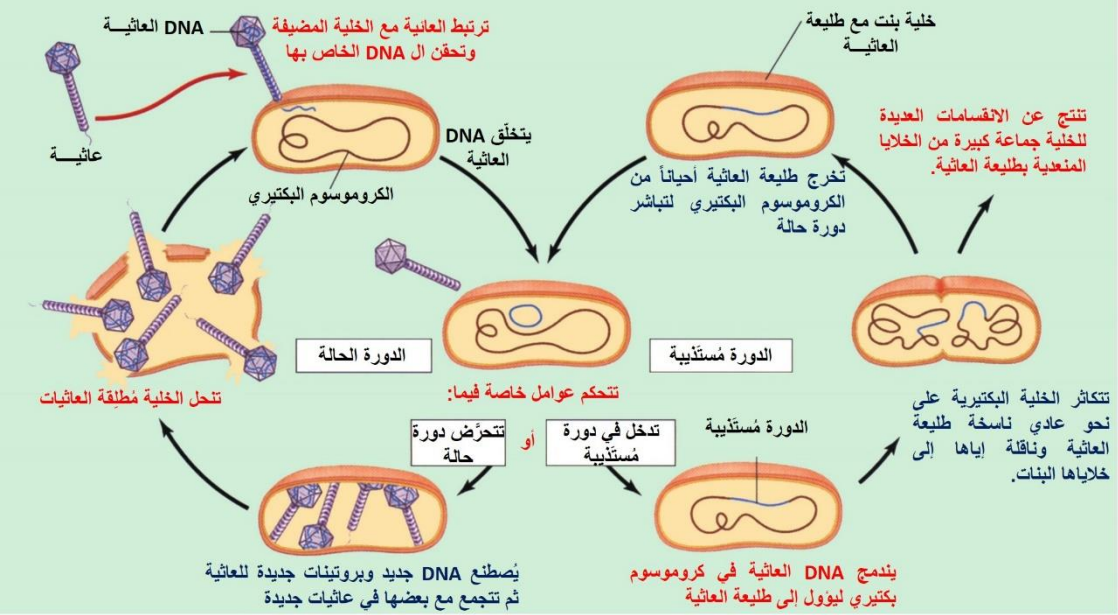
الشكل (8:6): الدورة الحالّة لعاثيّة الـ T4 ، من العاثيّات المفوّعة . تملك عاثيّة الـ T4 حوالي 100 جينة يجري نسخها وترجمتها باستخدام آليات الخلية المضيفة. ترمّز إحدى أولى جينات العاثيّة ترجمةً (بعد دخول DNA الفيروس إلى الخلية) لأنزيم يعمل على تخريب DNA الخلية المضيفة. يكون DNA العاثيّة محمياً من التخرُّب بفضل ما يحوله من شكل معدّل من السيتوزين لا يتعرّف عليه الأنزيم. تأخذ مجمل العملية من لحظة اتصال العاثيّة بسطح الخلية إلى أن تنحل الخلية في درجة حرارة 37 °C ما بين عشرين إلى ثلاثين دقيقة فقط.

2- الدورة المُستذيبة lysogenic cycle

على النقيض من الدورة الحالة التي تقتل الخلية المضيفة، تنسخ الدورة المستذيبة lysogenic cycle جينوم العاثيّة من غير تخريب المضيف. وتدعى العاثيّات القادرة على استخدام نمطي التناسل كليهما في الخلية البكتيرية عاثيّات مُندرجة temperate phages. تستخدم عاثيّة مندرجة تدعى اللامبدا (تكتب بالحرف

الإغريقي λ) على نطاق واسع في الابحاث البيولوجية. تشبه العاثيّة λ عاثيّة الـ T4، غير أنه ليس لها سوى ليف ذيلي قصير.

تبدأ العاثيّة λ بعدوى خلية الإيشريشية الكولونية عندما ترتبط هذه العاثيّة بسطح الخلية المضيفة وتُقحم ال DNA بداخلها (الشكل 8:7). وبعدئذٍ تشكل جزئية DNA عاثيّة λ حلقةً ضمن المضيف، ويعتمد ما يحدث بعد ذلك على نمط التناسل دورة مستذيبة، أو دورة حالّة. ففي الدورة الحالّة تُحول المورثات الفيروسية على الفور خلية المضيف إلى مصنع لإنتاج عاثيّة اللامبدا λ لتنحل الخلية سريعاً مطلقةً منتجاتها الفيروسية أما في الدورة المستذيبة فتندمج جزيئة DNA عاثيّة اللامبدا λ بفضل التأشُّب الجيني recombination genetic (التّعابر crossing) مع موقع نوعيّ على كروموسوم خلية المضيف وعندما يحصل الاندماج مع الكروموسوم البكتيري بهذه الطريقة يعرف ال DNA الفيروسي حينئذ بطليعة العاثيّة prophage .



الشكل (8:7): الدورتان الحالة والمستذيبة لعاثيّة اللامبدا λ من العاثيّات المندرجة. يمكن لDNA اللامبدا λ بعد دخوله الى الخلية البكتيرية وتحلُّقه أن يباشر بإنتاج عدد كبير من نسل العاثيّات (الدورة الحالة) أو أن يندمج في الكروموسوم البكتيري (الدورة المستذيبة).

يُرمِّز أحد مورثات طليعة العاثيّة بروتيناً يمنع انتساخ معظم المورثات الأخرى لطليعة العاثيّة، وبهذا يكون جينوم العاثيّة صامتاً في الغالب ضمن البكتيريا. وفي كل مرة تستعد خلية الايشريشية الكولونية للانقسام تعمل على نسخ DNA replicate العاثيّة مع ال DNA الخاص بها، ثم تمرر النسخ إلى خلاياها البنات. وبالتالي يمكن لخلية منعدية واحدة أن تصبح خلال وقت قصير جمهرة كبيرة من البكتيريا الحاملة للفيروس على شكل طليعة عاثيّة. وتمكن هذه الآلية الفيروسات من التوالد دون أن تقتل الخلايا المضيفة التي تعتمد عليها.

يدل تعبير المستذيبة lysogenic على أن طلائع العاثيّات قادرة على أن تتحول إلى عاثيّات فعالة تحل مضيفاتها من الخلايا. وهذا ما يحدث عندما يخرج جينوم اللامبدا λ من الكروموسوم البكتيري ليباشر دورةً حالة. ويحدث هذا التحول من الطراز المستذيب إلى طراز الإنحلال فهو عادةً ما يكون إشارة بيئية كإشعاع أو وجود مواد كيميائية معينة.

ملاحظة: بالإضافة إلى مورثة البروتين المانع للانتساخ، قد تُعبِّر عدة مورثات أخرى في طليعة العاثيّة عن نفسها خلال الدورات المستذيبة. وربما يغير تعبير هذه المورثات النمط الظاهري phenotype للمضيف في ظاهرة قد تحمل في طياتها دلالة طبية هامة. فمثلاً قد تكون البكتيريا المسببة للأمراض إنسانية كالديفتريا والانسمام الوشيقي botulism والحمى القرمزية scarlet fever عديمة الضرر للإنسان لولا مورثات عاثيّات محددةٍ تسبب تكوين السموم في البكتيريا المضيفة.

ب- دورات تناسل الفيروسات الحيوانية:

يعاني الإنسان من عدوى فيروسية متنوعة كقرحة البرد sores cold أو الأنفلونزا أو الزكام. و لا تستطيع الفيروسات المُحدثة للأمراض عند البشر أو سائر الحيوانات أن تتناسل إلا في خلايا المضيف فقط. وتختلف دورات التناسل للفيروسات الحيوانية وطريقة العدوى بشكل كبير فيما بينها ويتوقف ذلك على:

- طبيعة الجينوم الفيروسي فيما إذا كان مركباً من ال DNA أو ال RNA أو فيما إن كان أحادي السلسلة single – stranded أو ثنائي السلسلة double- stranded.
- العمل الذي يؤديه جينوم ال RNA في الخلية المضيفة.
- وجود أو غياب غلاف غشائي مستمد من غشاء الخلية المضيفة.

سنركز على دور الغلاف الفيروسي وعلى وظائف ال RNA كمادة وراثية للكثير من الفيروسات الحيوانية. تمتلك قلةً من العاثيّات البكتيرية غلافاً أو جينوماً من ال RNA، يكون لجميع الفيروسات الحيوانية ذات جينومات ال RNA تقريباً وكذلك لبعض الفيروسات ذات جينومات ال DNA أغلفة فيروسية.

رابعاً: الأغلفة الفيروسية:

يستخدم الفيروس الحيواني المزوّد بغشاء خارجي، أو غلاف فيروسي ذلك الغشاء أو الغلاف في دخوله إلى الخلية المضيفة. إذ يبرز من السطح الخارجي لهذا الغلاف غليكوبروتينات فيروسية ترتبط مع جزيئات مستقبل نوعي على سطح الخلية المضيفة. يبيّن الشكل (8:8) الخطوط العريضة لمراحل الدورة التناسلية في فيروسٍ مغلَّف ذي جينوم من ال RNA:

د. حسان حسن

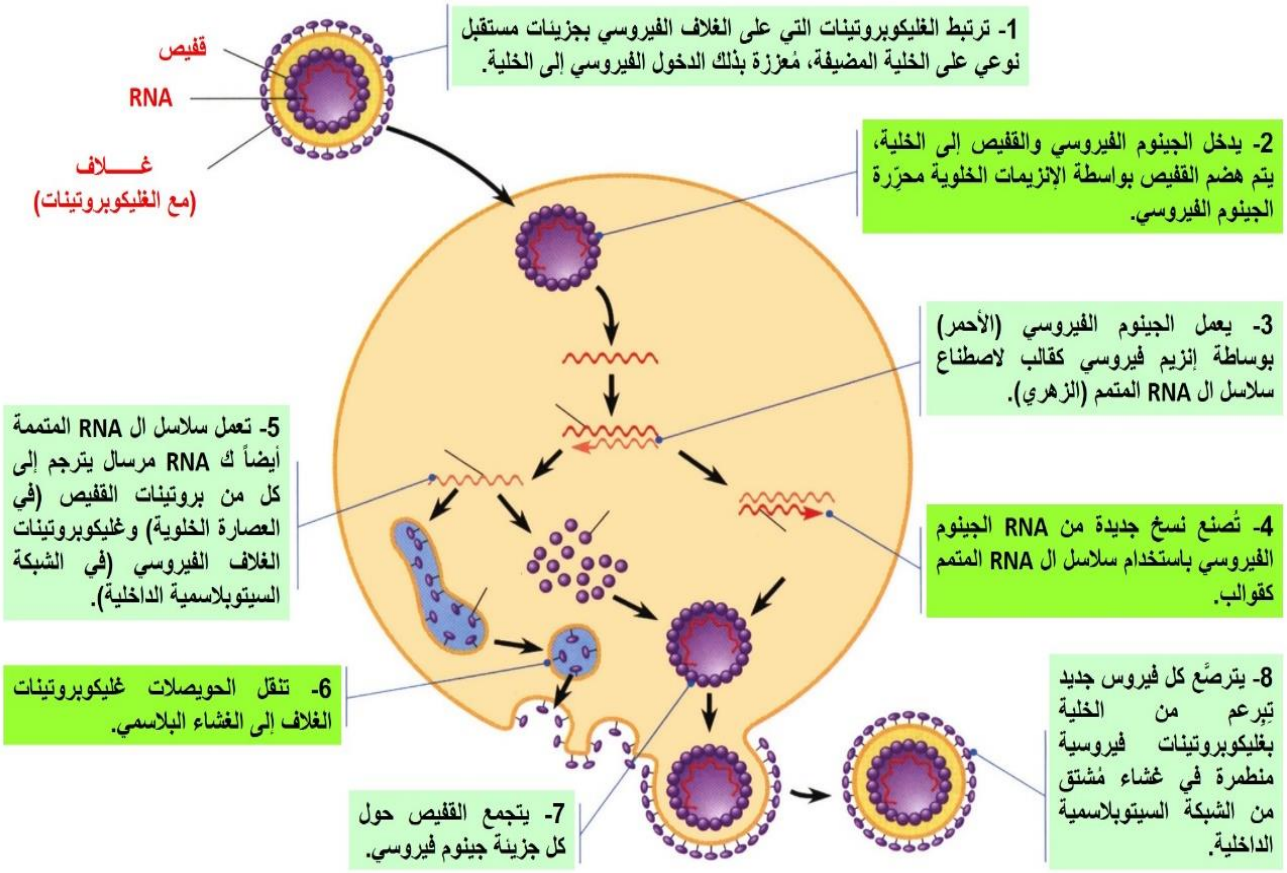
- تتكون الغليكوبروتينات الفيروسية للأغلفة الجديدة بوساطة أنزيمات خلويةٍ في الشبكة البلاسمية الداخلية ER للخلية المضيفة.
- تنتقل هذه الغليكوبروتينات المنغمسة في غشاء الشبكة البلاسمية الداخلية إلى سطح الخلية.
- بطريقة تشبه الإيماس exocytosis كثيراً، تغطي قفيصات الفيروسات الجديدة أنفسها بغشاءٍ حالما تتبرعم من الخلية، وبعبارة أخرى يُشتقُّ الغلاف الفيروسي من الغشاء البلاسمي لخلية المضيف (وإن كانت بعض جزيئات هذا الغلاف معينة من قبل الجينات الفيروسية).
- تكون الفيروسات المغلفة جاهزة لنقل العدوى الى خلايا أخرى. ولا يحتَّم على هذه الدورة التناسلية قتل الخلية المضيفة خلافاً لما هي عليه الدورة الحالّة في العاثيّات.

إن لبعض الفيروسات أغلفة غير مشتقة من الغشاء البلاسمي. فمثلاً تشتق أغلفة فيروسات الحلأ من الغشاء النووي للمضيف. فلهذه الفيروسات جينوم من ال DNA مضاعف السلسلة يتناسل في نواة خلية المضيف، مستخدماً توليفة combination بين الأنزيمات الخلوية والفيروسية لنسخ وتمثيل ال DNA الخاص بها. وفي بعض الحالات تبقى نسخٌ من DNA فيروس الحلأ بشكل كروموسومات مصغرة minichromosomes في نوى خلايا عصبية معينة، في حالة هجوع إلى أن يحرض نوع ما من شدةٍ عاطفية أو فيزيائيةٍ جولة جديدة لإنتاج فيروسي فعال. تُحدث هذه الفيروسات الجديدة بنقلها العدوى للخلايا الأخرى بثور (تقرحات) blisters مميزة للحلأ، كقرحة البرد cold sores أو القرحات التناسلية. وعندما يكتسب أحد ما عدوى فيروس الحلأ، فإن الهجمات تعاوده طول حياته.

خامساً: ال RNA كمادة جينية فيروسية:

على الرغم من أن بعض العاثيّات ومعظم فيروسات النباتات هي فيروسات ذات جينوم من ال RNA (RNA viruses)، نجد التشكيلة الأوسع من مورثات ال RNA RNA genomes بين الفيروسات المعدية للحيوانات. فمن بين الأنماط الثلاثة للجينومات الرنوية الموجودة في الفيروسات الحيوانية، يمكن لجينومات فيروسات الصف الرابع class IV أن يفاد منها مباشرة ك RNA مرسال (mRNA). وهذا ما يمكن ترجمته إلى بروتين فيروسي فور العدوى.

يظهر الشكل (8:8) فيروساً من الصف الخامس V، وفيه يعمل جينوم ال RNA كقالب template لاصطناع نسخ إضافية من جينوم ال RNA. وككل الفيروسات التي تطلب اصطناع "RNA ← RNA " لتكوين ال RNA المرسال (mRNA)، يستخدم هذا الفيروس أنزيماً فيروسياً يشتمل عليه الجينوم داخل القفيص.

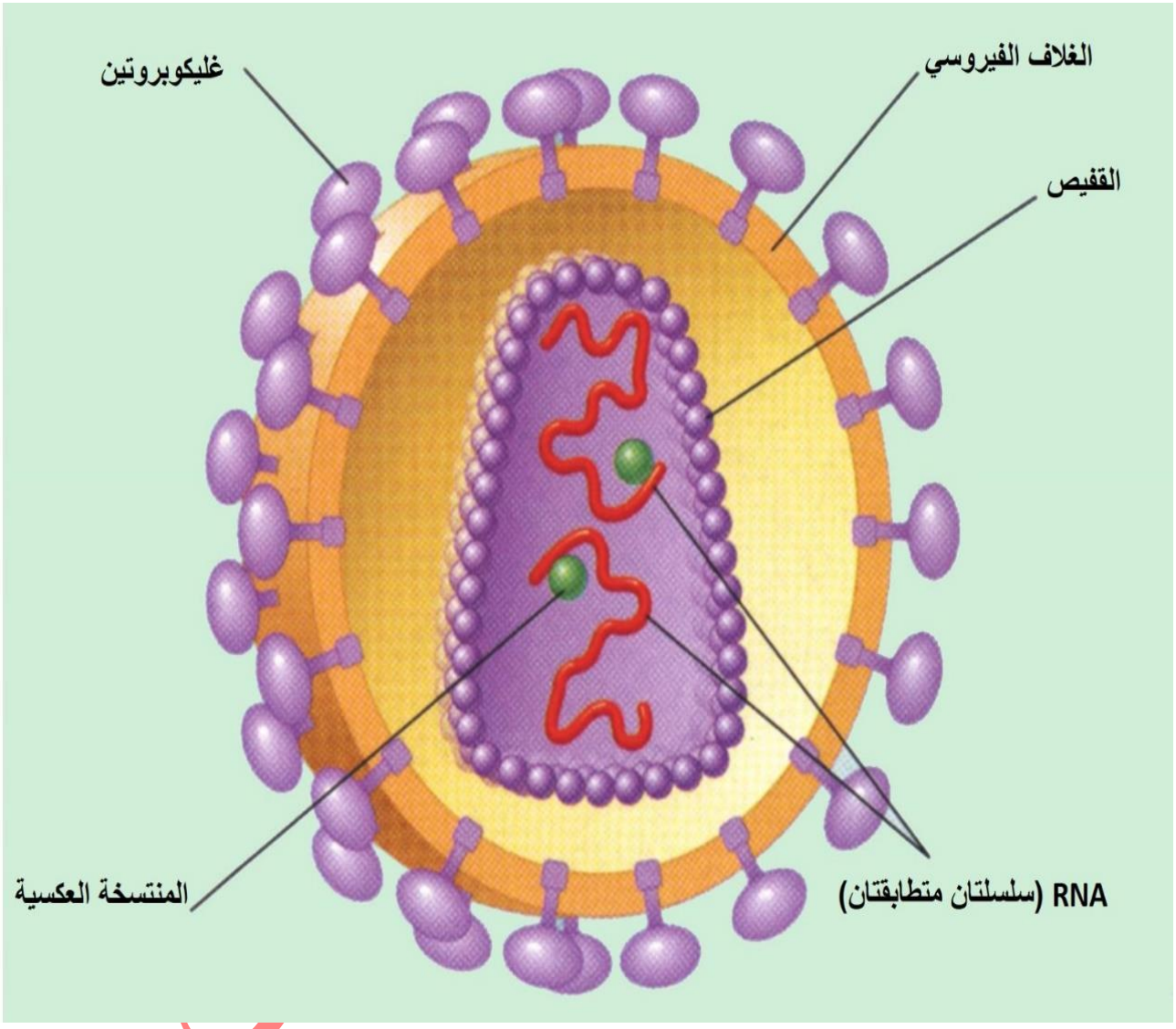


الشكل (8:8): الدورة التناسلية لفيروس RNA مغلف. يوضح الشكل فيروس ذو جينوم RNA وحيد السلسلة يعمل كقالب لاصطناع الRNA المرسال. تدخل بعض الفيروسات المغلفة إلى الخلية المضيفة بانصهار غلافها مع غشاء الخلية البلاسمي ويدخل بعضها الآخر بعملية الالتقام endocytosis.

تعد الفيروسات القهقرية retroviruses (الصف السادس VI) أكثر الفيروسات الحيوانية تعقيداً في دوراتها التناسلية. فهذه الفيروسات مزودة بأنزيم يدعى المنتسخة العكسية reverse transcriptase الذي يقوم بنسخ قالب من ال RNA إلى DNA؛ وتأمين جريان المعلومات من ال RNA إلى ال DNA بعكس الاتجاه المعتاد. وتعتبر هذه الظاهرة الاستثنائية سبباً في تسمية هذه الفيروسات بالقهقرية.

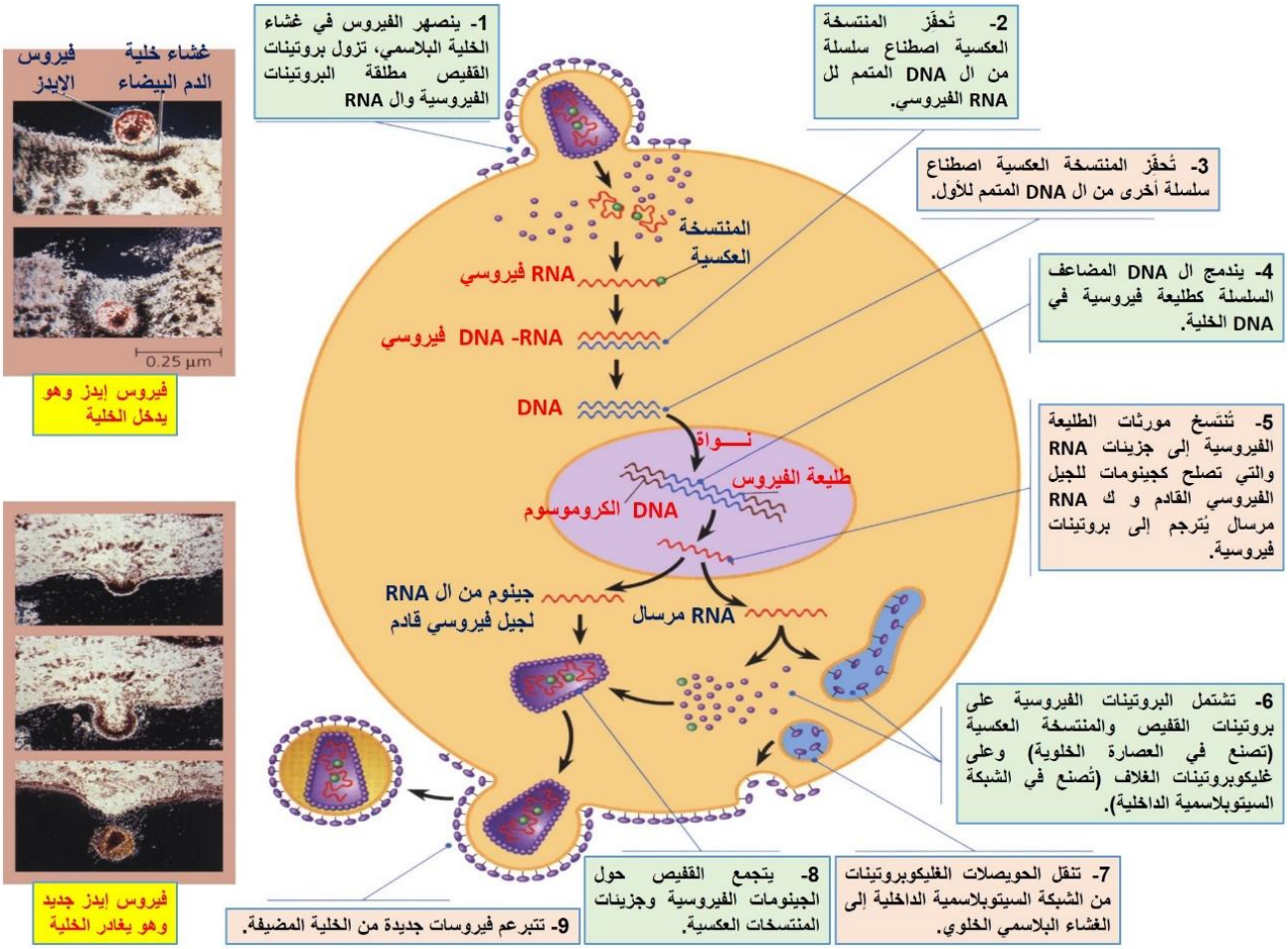
يحتل فيروس العوز المناعي المكتسب HIV أهمية طبية خاصة بإحداثه لمرض الإيدز (متلازمة العوز المناعي المكتسب). إن فيروس الإيدز وغيره من الفيروسات القهقرية هي فيروسات مغلفة تشتمل على جزيئتين متطابقتين من ال RNA وحيد السلسلة (single – stranded RNA) وجزيئتين من المنتسخة العكسية (الشكل 8:9).

بعد دخول فيروس الإيدز إلى الخلية المضيفة، تنطلق جزيئات المنتسخة العكسية في السيتوبلاسما محفزة اصطناع ال DNA الفيروسي. بعدئذٍ يدخل الDNA الفيروسي حديث الصنع إلى نواة الخلية ليندمج مع DNA الكروموسوم. يدعى الDNA الفيروسي المندمج " طليعة الفيروس PROVIRUS"، وهو لا يفارق جينوم المضيف أبداً، ويبقى في الخلية دائماً.



الشكل (8:9): بنية فيروس الإيدز، الفيروس القهقري المحدث لمرض الإيدز. تمكن غليكوبروتينات الغلاف الفيروس من الارتباط مع مستقبلات نوعية مع كريات دم بيضاء معينة.

يعمل ال RNA بوليميراز المضيف على نسخ DNA طليعة الفيروس إلى جزيئات RNA يمكنها أن تقوم بوظيفتين هما: اصطناع RNA مرسال لاصطناع البروتينات الفيروسية، وإنتاج جينومات لجسيمات الفيروسات الجديدة المنطلقة من الخلية. يبين الشكل (8:10) أثر الدورة التناسلية لفيروس الإيدز، كنموذج عن الفيروسات القهقرية.



الشكل (8:10): الدورة التناسلية لفيروس الإيدز HIV من الفيروسات القهقرية. تبين الصور في الأيسر (TEMSملونة صناعياً) دخول فيروس الإيدز وخروجه من كرية دم بيضاء إنسانية. لاحظ في الخطوة الرابعة تداخل ال DNA المصطنع من جينوم ال RNA الفيروسي مع ال DNA الكروموسومي للخلية المضيفة. وهذه خاصية تنفرد بها الفيروسات القهقرية.

سادساً: الفيروسات viruses، والفيرودات viroids والبريونات prions عوامل ممرضة ترعب الحيوانات والنباتات

يصيب الإنسان والمحاصيل الزراعية، والدُواب في كل مكان أمراض ناتجة عن عدوى فيروسية، وتسبب كينونات أخرى، أقل منها تعقيداً وأصغراً قدراً كالفيرودات والبريونات أمراضاً أخرى في النباتات والحيوانات

أ- الأمراض الفيروسية في الحيوانات:

تُعدّ العلاقة بين العدوى الفيروسية والأعراض الناتجة عنها غير واضحة تماماً، ويمكن للفيروسات أن تضر بالخلايا المُضيفة أو تقتلها من خلال:

- التحريض على إطلاق الليزوزومات لأنزيمات الحلمهة.
- إجبار الخلايا المنعدية على إنتاج سموم تقود لأعراض المرض.
- امتلاك مكونات جزيئية سامة بذاتها كبروتينات الغلاف.

يعتمد قدر الضرر الذي يسببه الفيروس جزئياً على مقدرة النسيج المنعدي على التجدد بفضل الإنقسام الخلوي. فالناس يتعافون عادةً من الزكام لمقدرة ظهارة مجرى التنفس على إصلاح ذاتها بكفاءة. وعلى النقيض، يكون الضرر الذي يعتري الخلايا العصبية الناضجة بسبب الفيروسة السنجابية poliovirus مستديماً، لأن هذه الخلايا لاتنقسم، وعادة لايمكن تعويضها.

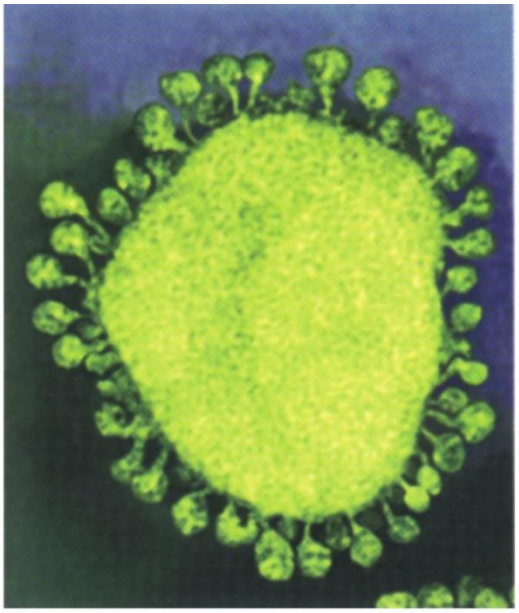
تشبه معظم الأدوية المضادة للفيروسات النكليوزيدات، فهي بذلك تتداخل في اصطناع الحمض النووي للفيروس. ويعد الأسيكلوفير acyclovir أحد هذه الأدوية التي تعوق تناسل فيروس الحلأ بتثبيطه للبوليميراز الفيروسي الذي يصطنع DNA الفيروس. وبشكل مشابه يكبح الأزيدوتيميدين (AZT) تناسل فيروس الإيدز بتداخله في اصطناع الDNA بوساطة المنتسخة العكسية.

ب- الفيروسات الطارئة

عادة ما تطلق تسمية " الفيروسات الطارئة emerging " على الفيروسات التي تظهر فجأة أو التي تسترعي انتباه علماء الطب فجأة. ويعتبر فيروس الإيدز HIV، مثالاً على ذلك، حيث ظهر هذا الفيروس في سان فرانسيسكو في أوائل الثمانينات من القرن العشرين. وفي سنة 1976 تم التعرف على فيروس إيبولا ebola المميت لأول مرة في وسط أفريقيا، والذي يسبب الحمى النزفية hemorrhagic. وهناك فيروسات جديدة خطيرة تسبب التهاب الدماغ encephalitis، مثل: فيروس غربي النيل الذي ظهر لأول مرة في أمريكا الشمالية سنة 1999.

يعتبر السّارس SARS (المتلازمة التنفسية الحادّة العسيرة) مرضاً فيروسياً جديد العهد، فقد ظهر لأول مرة في جنوب الصين في تشرين الثاني 2002 (الشكل 8:11a). وهو فيروس ذو جينوم رنوي وحيد السلسلة لم يكن من ذي قبل معروفاً بإحداثه لأمراض بين الناس (الشكل 8:11b). ويعود ظهور الأمراض الفيروسية الطارئة (المستجدة) إلى ثلاثة مصادر:

1- تعدّ طفرة فيروسات موجودة مصدراً مهماً لهذه الأمراض المستجدة. تميل فيروسات ال RNA لامتلاك معدل غير عادي من الطفرات بسبب الأخطاء الحادثة أثناء انتساخ جينوماتها الرّنوية RNA genomes والتي لا تقوّمها القراءة التصحيحية proofreading.



a) صغار طلاب البالية في هونغ كونغ وهم يرتدون أقنعة الوجه ليحمو أنفسهم من الفيروس المُحدث للسارس.

b) إن العامل المُحدث للسارس هو فيروس مكلّل يشبه هذا (TEM ملون)، وقد استمد اسمه من «إكليل» أشواك الغليكوبروتينات البارزة من الغلاف.

الشكل (8:11): السّارس (المتلازمة التنفسية الحادّة العسيرة)، مرض فيروسي طرأ مؤخراً.

2- هنالك مصدر آخر للأمراض الفيروسية المستجدة، وهو انتشار الفيروسات الموجودة من أنواع مضيفٍ إلى آخر. فمثلاً، تشيع فيروسة الهانتا hantavirus بين القوارض، وخاصةً فئران الأيّل deer mice في عام 1993 ازداد تعداد فئران الأيّل في الجنوب الغربي من الولايات المتحدة إلى حدّ هائل. وبعد ذلك أصيب كثير من الناس ممن استنشقوا الغبار الحاوي على آثار بول أو براز الفئران المصابة بالفيوس، ومات العشرات إثرها.

3- وأخيراً، يمكن لانتشار المرض الفيروسي من جماعة صغيرة معزولة أن يقود إلى أوبئة واسعة الانتشار. فعلى سبيل المثال، بقي مرض الإيدز لعدة عقود مجهول الاسم، ويفترض أنه كان خلالها بعيداً عن الملاحظة أيضاً ثم بدأ بعد ذلك بالانتشار حول العالم. بسبب قلة تكاليف السفر بين الدول، ونقولات الدم، والاتصالات الجنسية اللاشرعية promiscuity، ومعاقرة المخدرات الوريدية، التي سمحت جميعها لمرض إنساني نادر أن يصبح كارثة عالمية.

ج- الأمراض الفيروسية في النباتات: يعرف ما يزيد عن ألفي مرض من الأمراض الفيروسية التي تصيب النباتات وهي تسبب بمجملها تسبب خسارة في المحاصيل الزراعية والأشجار المثمرة. ومن الأعراض الشائعة

د. حسان حسن

للعدوى الفيروسية: البقع البنية أو البيضاء على الأوراق أو الثمار، وقصور النمو، وأذية الأزهار أو الجذور (الشكل 8:12).

يمتلك العديد من الفيروسات النباتية محفظة عصوية الشكل كفيروس فسيفساء التبغ (الشكل 18:4a): فيما يمتلك غيرها قفيصاً عديد الوجيهات polydedral. تنتشر أمراض النباتات الفيروسية عبر طريقين رئيسين:

- الطريق الأول بالإنتقال الأفقي horizontal transmission: وفيه تنقل العدوى إلى النباتات من مصدر خارجي للفيروس.
- الطريق الثاني للعدوى الفيروسية فهو الإنتقال العمودي vertical transmission: وفيه يرث النبات العدوى الفيروسية عن والده. ويمكن للانتقال العمودي أن يحدث في التوالد اللاجنسي (بأخذ القطوع cuttingsعلى سبيل المثال)، أو التناسل الجنسي عن طريق البذور المنعدية.

الشكل (8:12): العدوى الفيروسية للنباتات. تسبب العدوى بفيروسات معينة "انكسار" أو تبرقش ألوان زهرة التوليب (في الأعلى)، والبقع البنية العشوائية على البندورة (وسط اليسار)، وتلطيخ الكوسا بالسواد (في الأسفل).

د- الفريودات والبريونات:

بالرغم من صغر الفيروسات وبساطة تركيبها، فإن هناك صف آخر من العوامل الممرضة أصغر حجماً وأبسط تركيباً يضم:

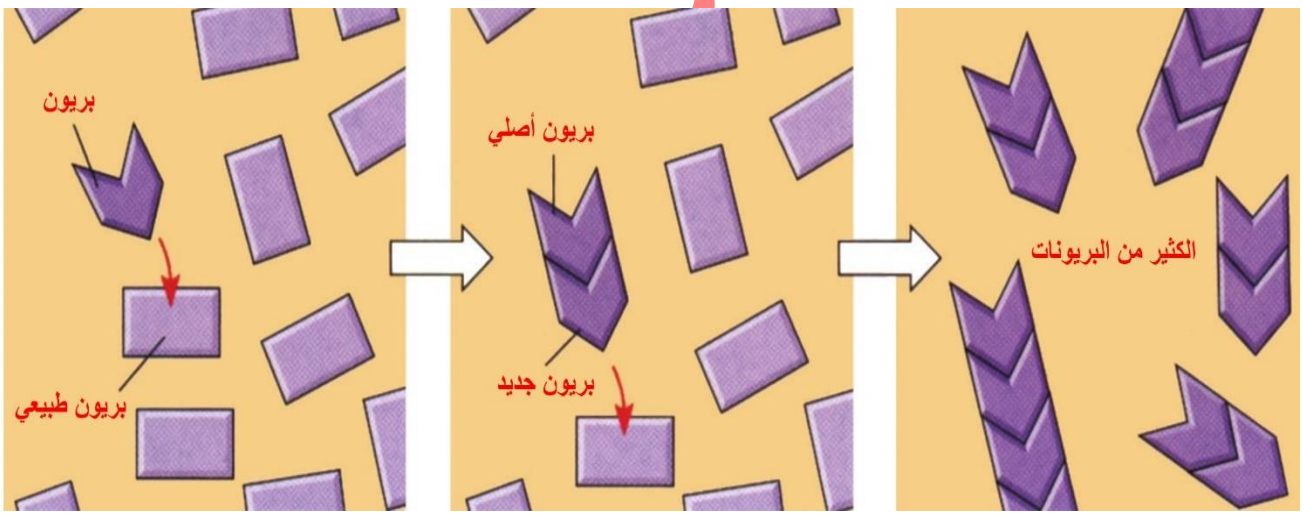
1-الفريودات viroids: وهي جزيئات حلقية من ال RNA، بطول عدة مئات من النكليوزيدات فقط، تصيب النباتات بالعدوى. واحدُ من أمراض هذه الفريودات أباد ما يناهز عشرة ملايين من أشجار جوز الهند في الفلبين. لا ترمز الفريودات بروتينات وإنما بمقدورها التناسخ في الخلايا النباتية المضيفة، مستخدمة في الظاهر الأنزيمات الخلوية. ويبدو أن جزيئات ال RNA الصغيرة تسبب أخطاء في الأجهزة المنظمة التي تتحكم بنمو النباتات، ولذلك تكون الأعراض النموذجية المرافقة لأمراض الفريودات شذوذاً في التطور، وقصوراً في النمو.

2- البريونات prions: هي بروتينات معدية، والتي يبدو أنها تسبب عدداً من الأمراض الدماغية التنكسية في أنواع حيوانية مختلفة. ومن هذه الأمراض: الرّاعوش scrapie بين الخراف؛ ومرض جنون البقر mad-cow؛ وداء كروتزفلد – ياكوب creutzfeldt – jakob بين البشر. وهنالك خاصيتان في البريونات تبعثان على القلق هما:

الأولى: البريونات عوامل تفعل فعلها ببطء شديد، إذ تمتد فترة الحضانة عشر سنوات تقريباً إلى حين ظهور الأعراض.

الثانية: أن البريونات من الصعب إتلافها عملياً، فهي لا تتخرب ولا يزول فعلها بالتسخين إلى درجات الطبخ العادية. وحتى الآن، ليس هنالك ثمة علاج معروف لأمراض البريونات.

كيف يمكن للبريونات، العاجزة عن نسخ أنفسها أن تكون عوامل ممرضة قابلة للانتقال؟



الشكل (8:13): أنموذج لكيفية توالد البريونات. البريونات هي نسخ مطوية طيّاً مغلوطاً (misfolded versions) من بروتينات دماغ طبيعية.

البريونات، حسب فرضية رائجة، شكلٌ ذو طي مغلوط غير صحيح misfoLded من بروتين يوجد في خلايا الدماغ بشكل طبيعي. وعندما يدخل البريون إلى خليّة مشتملة على بروتين طبيعي الشكل، يُحوّل البريون البروتين الطبيعي إلى الشكل الآخر المغلوط الطي (الشكل 8:13). وبهذه الطريقة، يمكن للبريونات أن تطلق تفاعلات متسلسلة تزيد من أعدادها.