

4. تطور الجينوم الفيروسي Viral genome evolution

يعد الجينوم الفيروسي الجزء المتطور الاسرع في علم الاحياء. ونتيجة قصر وقت تضاعفه وكثرة الفريونات الناتجة من كل خلية مصابة هناك فرص كثيرة لحصول طفرات ، خاصة ان طبيعة الجينوم الفيروسي سواء كان دنا او رنا مقسم او غير مقسم تلعب دورا مهما في ذلك . وتعد فيروسات الدنا اكثر استقرارا جينيا من فيروسات الرنا نتيجة الية اصلاح الاخطاء لانزيمات العائل المستخدمة في فيروسات الدنا غير الموجودة في فيروسات الرنا. وتحدث التغيرات الجينية نتيجة اخطاء انزيمات التكرار او نتيجة دمج قواعد نظيرة للقواعد النتروجينية الطبيعية للفيروسات. ويعزى تغير الفيروسات جينيا الى اليات مختلفة، تتضمن:

1.4 الانجراف المستضدي Antigenic drift

عبارة عن طفرات عشوائية **Random mutation** بسيطة في الدنا او الرنا تحدث بشكل مستمر بتغيير قاعدة معينة الى اخرى ، معظمها من نوع الطفرات النقطية **Point mutations** التي تكون غالبا صامتة **Silent** اي لا تغير صناعة بروتين معين . وتستحدث هذه الطفرات اما بوسائل كيميائية تكون ذات تأثير مباشر على القواعد مثل حامض النتروز **Nitrous acid** او غير مباشر عن طريق دمج قواعد نظيرة للقواعد النتروجينية الطبيعية للفيروسات. كما ان هناك وسائل فيزيائية تستحدث الطفرات مثل اشعة اكس او الاشعة فوق البنفسجية. ويظهر الجينوم الفيروسي معدل طفرات اعلى من الكائنات الخلية ، خاصة في فيروسات الرنا التي تستخدم انزيم **RNA dependent RNA polymerase** الذي لا يمتلك انزيم تصحيح القراءة **Proofreading enzyme**، عكس انزيم البلمرة الخلوي المستخدم في فيروسات الدنا.

2.4 التغير المستضدي Antigenic shift

وهو تغيير كبير غير متوقع في جينوم ال فيروسات ، ويحدث اما نتيجة عملية اعادة التركيب **Recombination** او نتيجة اعادة الشريك او الاندماج **Reassortment**.

1. اعادة التركيب Recombination

تحدث عملية اعادة التركيب التقليدية غالبا في فيروسات الدنا خاصة في العاثيات البكتيرية وايضا في الفيروسات الفهقرية. وتكون بشكل نوعين هما:

اولا: ذاتي **Self** أي ما بين الفيروسات، وهي عملية تبادل المعلومات الوراثية ما بين جينومين ، تتضمن تحطيم الاواصر التساهمية داخل الاحماض النووية ، ثم يجري تبادل المعلومات الوراثية بواسطة العبور **Crossing**

over. وبعد ذلك يحدث ربط واعداد تشكيل الاواصر التساهمية (شكل،4-1). وتعطي هذه العملية منافع تطويرية للفيروسات منها التخلص من الدفاعات المناعية عن طريق تغيير مستضدات البروتينات السطحية.

اما في **فيروسات الرنا** فيكون نادر الحدوث بسبب عدم وجود انزيمات للعائل لاعادة تركيب رنا هذه الفيروسات. وفي الفيروسات المحتوية على **الرنا الموجبة الحساسة** مثل عائلة **Picornaviridae** بالامكان ان تحدث اعادة تركيب تختلف عما في فيروسات الدنا تدعى الية **اختيار نسخة Copy choice**، وفيه يقوم **RNA polymerase** باستنساخ شريط قالب فيروس معين ثم قبل اكمال الاستنساخ يحدث **تبديل القالب Template switching** أي ينتقل الانزيم الى استنساخ شريط اخر لفيروس اخر، فينتج شريط مكون من اعادة التركيب من نوعين من الاشرطة المستنسخة الحديثة التكوين (شكل،4-2). اما في العائلة **Coronaviridae**، فيمكن ان تحدث الالية السابقة نفسها. وليس هناك ادلة على وجود اعادة التركيب في **فيروسات الرنا السالبة** بسبب وجود الرنا مغلفا داخل **المحفظة النووية**، لكونه غير متاح بسهولة لعملية اقتران او تزواج القواعد.

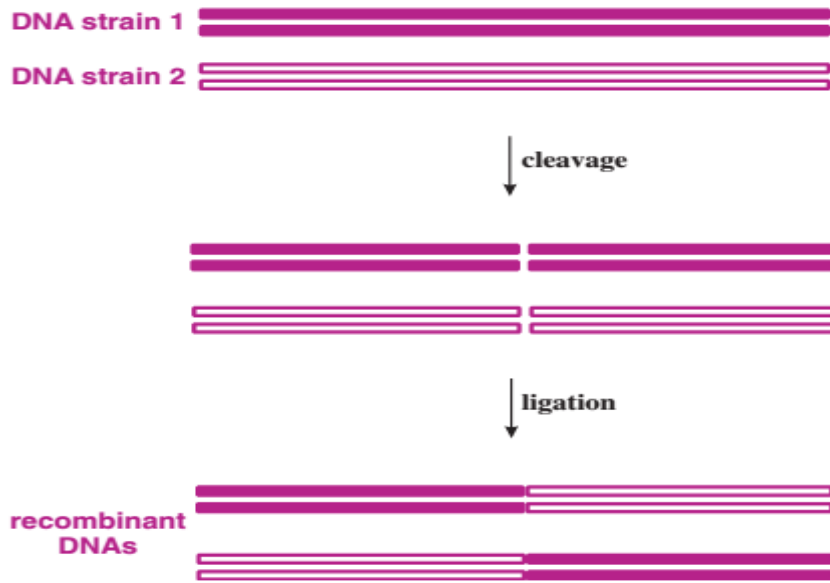
ثانيا: غير ذاتي، وهو يحدث **مع العائل او مع بقية الكائنات الحية**، وذلك عن طريق حصول الجينوم الفيروسي على **تعاقب Sequences** من كائن اخر. وعملية الانتخاب الطبيعي بالامكان ان تحتفظ بهذا التعاقب المكتسب، اذا اعطى منافع تطويرية للفيروس. وتكون هذه العملية شائعة في **فيروسات الدنا مزدوجة الشريط dsDNA الكبيرة**، وايضا في بعض **العائيات البكتيرية** التي تكتسب العديد من الجينات من البكتريا.

2. اعادة الشريك او اندماج القطع Segment reassortment

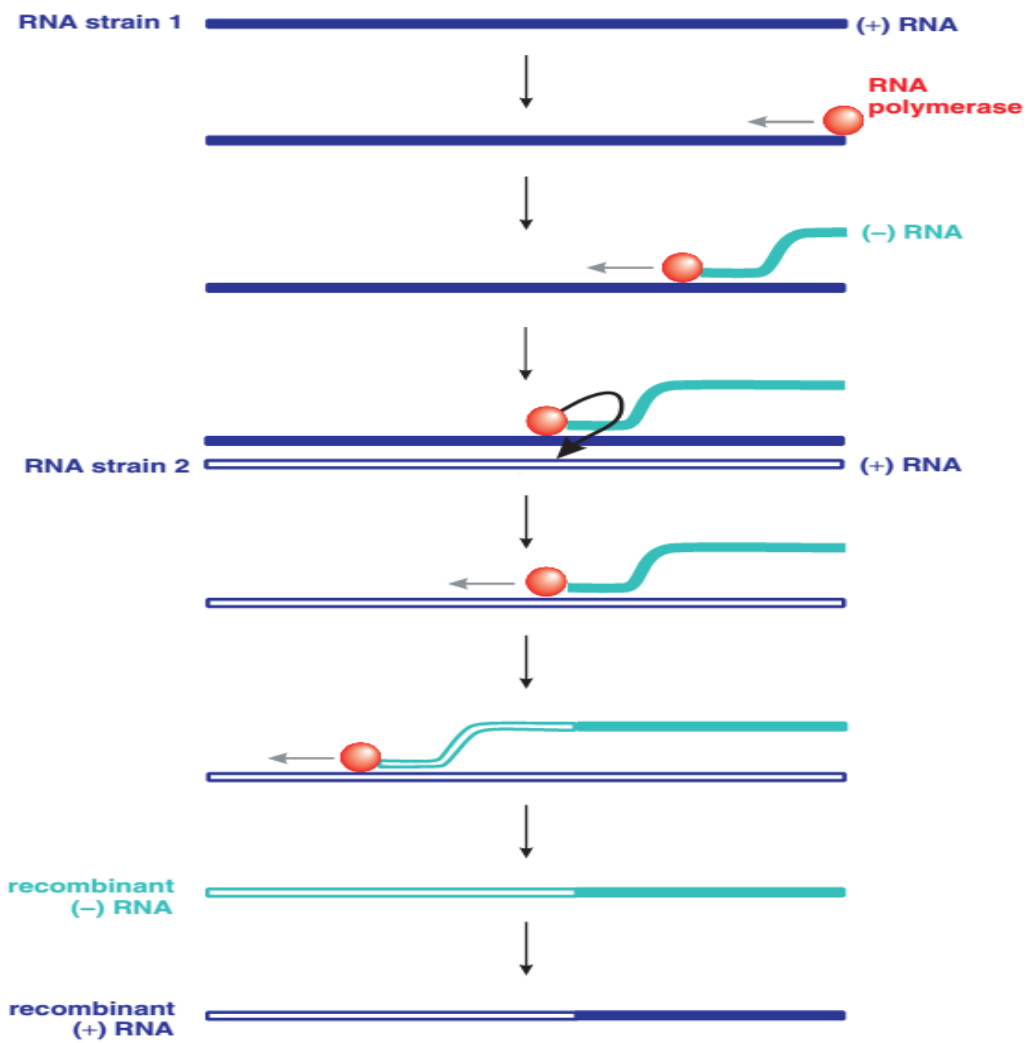
تحدث نتيجة تبادل قطع جينومية ما بين اثنين من الفيروسات المتشابهة مقسمة الجينوم خلال الاصابة معا في خلية العائل. وتحدث في كل الفيروسات مقسمة الجينوم والتي هي من نوع **الحمض النووي الرنا فقط**، وخاصة تدرس في **فيروسات الانفلونزا**، وعند حصولها فيها بالامكان ان يحدث وباء عالمي (شكل،4-3). وتعد هذه العملية من الطرائق المهمة في انتاج اللقاحات خاصة ضد **فيروسات الانفلونزا**.

3.4 تضخيم / اختزال الجينات Gene amplification/reduction

في عائلة **الجديري Poxviridae** تستطيع هذه الفيروسات خاصة **vaccinia virus** أن تغزو انواع مختلفة من الخلايا بواسطة الية وراثية خاصة تدعى عملية **Gene accordion**، اذ يجري تضاعف ثم تضخيم عدد نسخ جين يدعى **K3L** الذي يشفر الى بروتين يثبط بصورة ضعيفة عمل بروتين **(PKR) Protein Kinase R** الذي يعد من الدفاعات المناعية للعائل، مما يؤدي الى توسع مؤقت في الجينوم. وزيادة نسخ جين **K3L** سوف تؤدي الى زيادة التعرض لطفرات نقطية مفيدة محتملة، تؤدي هذه الطفرات بالنهاية الى تكوين نسخ محسنة من الجين الذي يثبط بصورة قوية لعمل بروتين **PKR** وتجعل الفيروس اكثر امراضية.



شكل (1-4) عملية اعادة التركيب الذاتية في فيروسات الدنا



شكل (2-4) اعادة التركيب الذاتية في فيروسات الرنا موجبة الحساسية

ووجد الباحثون ان بعد التغلب على **PKR** بصورة تامة يبدأ الفيروس باختزال او تقليص نسخة الجين ، لذلك سمي **Accordion Selection** لانه يشبه آلة الاكورديون الموسيقية التي يحصل فيها توسع ثم اختزال ، اذ يحدث انتخاب او اختيار **Improved copy** للنسخ المحسنة المكتسبة للطفرات المفيدة لغرض تضخيم نسخ الابوين ، وبالنهاية تبقى النسخ المحسنة للجين **K3L** فقط (شكل،4-4).

4.4 نتيجة تطور الفيروسات **Consequences of viral evolution**

1.4.4 شبه الانواع الفيروسية **viral quasispecies**

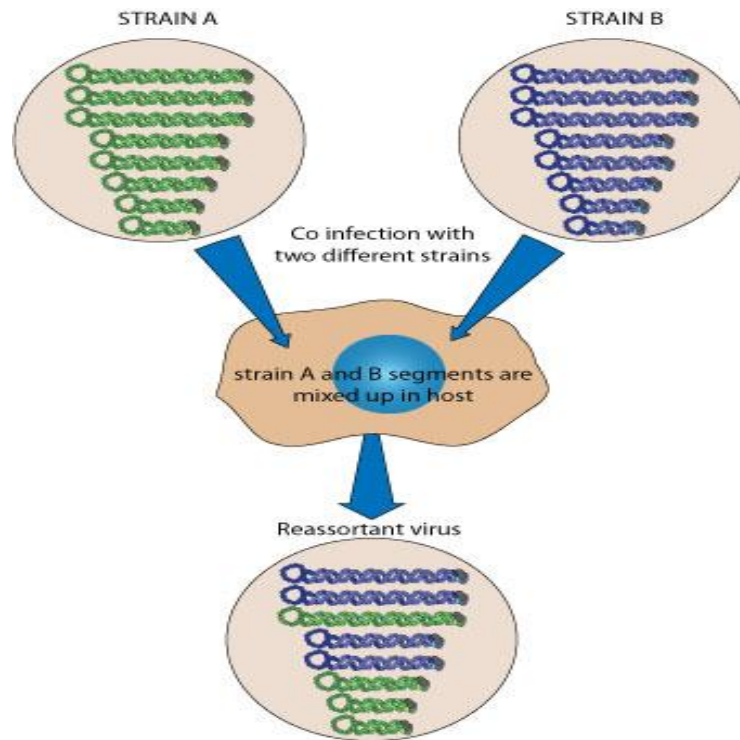
هي عبارة عن أسراب **Swarms** من فيروسات الرنا للنوع ذاته في المضيف الواحد مع اختلاف قليل في تعاقب النيوكليوسايد الجينومي تخلق نتيجة التطور السريع والمرن . وتكون شبه الانواع هدفا رئيسا للانتخاب الطبيعي، كما في فيروس التهاب الكبد سي.

2.4.4 فيروس (جينوم) التداخل المعيب **Defective interfering (DI) virus (genome)**

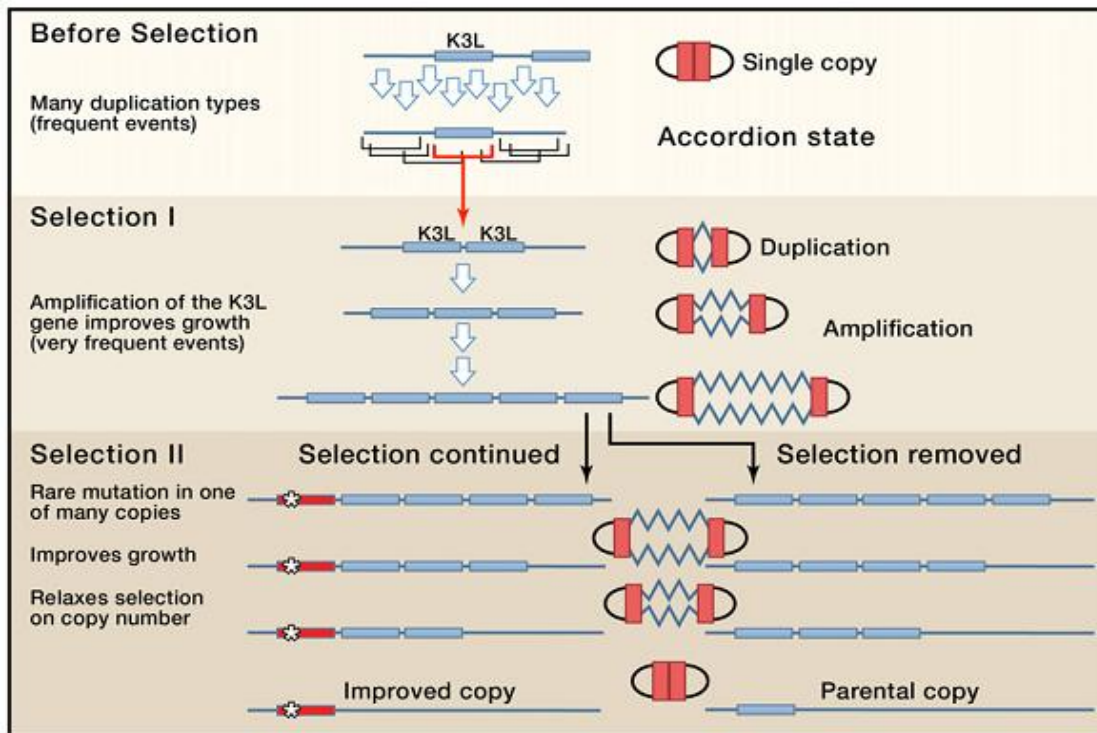
ينشأ من خلال حذف او إعادة التنظيم او إعادة التركيب للجينوم الفيروسي الكفؤ **Competent**، وبذلك يفقد جزء او كامل الجينات الضرورية لاكمال الدورة المعدية للفيروس ، وعندئذ يحتاج الى فيروسات اخرى لتعويض هذه الوظيفة المفقودة تدعى **Helper viruses** المساعدة. وهو يشبه فيروسات التوابع **Satellite virus** لكنه يختلف عنها كونه يحتفظ بالانتخاب الطبيعي ، وهو يظهر ويختفي . وهذه الجينومات او الفيروسات تنافس الفيروسات المساعدة على الانزيمات الضرورية لعملية التكرار او التغليف **Encapsidation**، لذلك فهو يوهن الفيروس ويقدم دفاعات العائل ضد الفيروس . على سبيل المثال **Sendai virus** يستخدم في المزارع الخلوية لتحفيز الانتزفيرون، نتيجة تكون الجينومات المعيبة التي تكون محفزة للمناعة الفطرية، على الرغم من ان النوع البري منه يوقف انتاج الانتزفيرون.

5.4 الخلط المظهري **Phenotypic mixing**

تحدث عند اصابة عائل واحد بنوعين من الفيروسات ذات علاقة ، مثل اعضاء مختلفة من عائلة **Picornaviridae**، او بين نوعين ليس لهما أي علاقة جينية مثل بين فيروسات **Rhabdoviruses** و فيروسات **Paramyxoviruses** نظائر المخاطية، والفيروسات الناتجة منهما ربما تحتوي مكونات من غلاف الفيروسين الابويين مع عدم حصول أي تغيرات جينية ، اذ بالامكان تحديد الفيروس عندئذ عن طريق الجينوم الذي يحتويه وليس عن طريق طبيعة الغلاف (شكل،4-5).

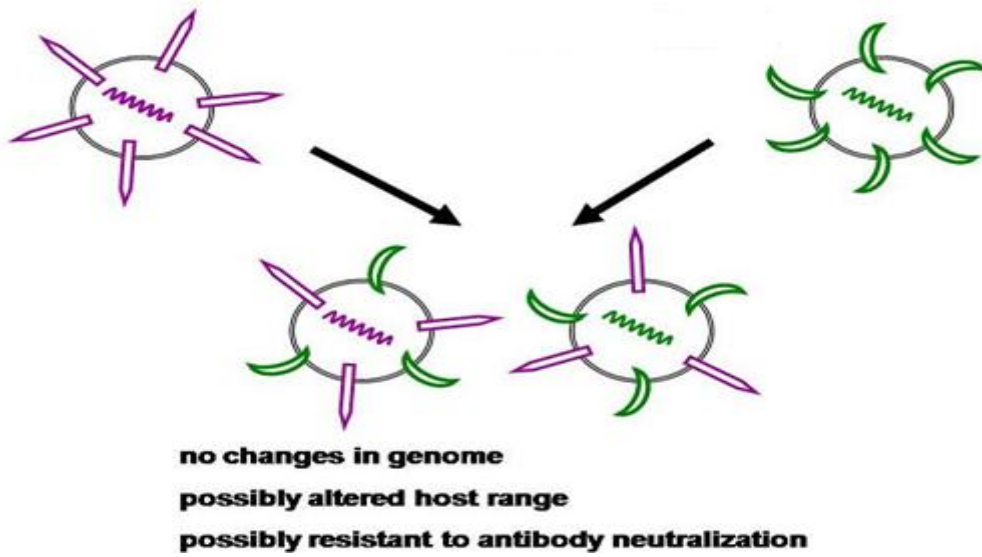


شكل (3-4) اندماج القطع في فيروسات الانفلونزا

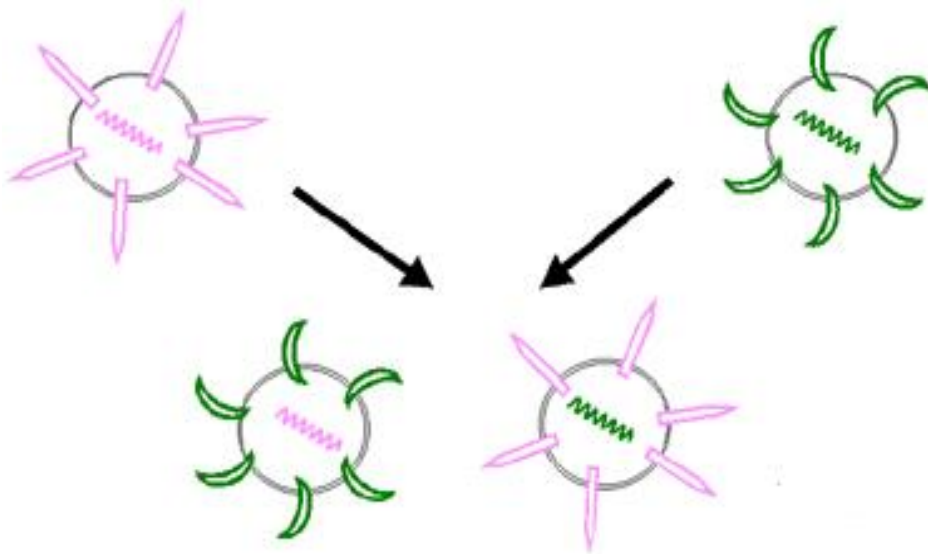


شكل (4-4) يبين عملية الاندماج Gene accordion في فيروسات الجدري

في بعض الحالات يحدث احتواء كامل لغللاف فيروس اخر، على سبيل المثال وجود المحفظة النووية للفيروس القهقري Retroviruse داخل غلاف Rhabdoviruse، ويدعى هذا النوع من الخلط المظهري بتكوين النوع الكاذب Pseudotype او الفريون الكاذب Pseudovirion (شكل 4-6). وهذا النوع يمتلك صفات Rhabdoviruse من حيث الالتصاق ودخول الفيروس فضلا عن الصفات المستضدية للغللاف ، ومن جهة اخرى له سلوك Retroviruse من حيث الاصابة وانتاج فريونات قهقرية، لذا تمتلك هذه الانواع تغيرا موقتا في الفتها Tropism الى الانسجة او العائل.



شكل(4-5) يبين عملية الخلط المظهري



شكل(4-6) يبين عملية الخلط المظهري وانتاج النوع او الفريون الكاذب