اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های عفونی

(ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم)

فهرست مطالب

بخش ۱۱ بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی ۹

فصل ۱۹۰ اصول ویروس‌شناسی پزشکی ۱۰
فصل ۱۹۱ دارودرمانی ضدویروسی، به غیر از داروهای ضد رتروویروسی ۲۴

بخش ۱۲ عفونت‌های ناشی از DNA ویروس‌ها ۴۹

فصل ۱۹۲ عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس ۵۰
فصل ۱۹۳ عفونت‌های ویروس واریسلا ـ زوستر ۶۸
فصل ۱۹۴ عفونت‌های ویروسی اپشتاین بار شامل منونوکلئوز عفونی ۷۶
فصل ۱۹۵ سیتومگالوویروس و هرپس ویروس انسانی انواع ۶، ۷ و ۸ ..... ۸۴
فصل ۱۹۶ مولوسکوم کونتاژیوزوم، آبله میمونی و سایر عفونت‌های پاکس‌ویروس‌ها ۹۴
فصل ۱۹۷ عفونت‌های پاروویروس ۹۹
فصل ۱۹۸ عفونت‌های پاپیلوماویروس انسانی ۱۰۵

بخش ۱۳ عفونت ناشی از ویروس‌های تنفسی DNAدار و RNAدار ۱۱۹

فصل ۱۹۹ عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع ۱۲۰
فصل ۲۰۰ آنفلوانزا ۱۴۲

بخش ۱۴ عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌های انسانی ۱۵۷

فصل ۲۰۱ رتروویروس‌های انسانی ۱۵۸
فصل ۲۰۲ بیماری ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی: ایدز و اختلالات وابسته ۱۶۸

بخش ۱۵ عفونت‌های ناشی از RNA ویروس‌ها ۳۰۳

فصل ۲۰۳ گاستروانتریت‌های ویروسی ۳۰۴
فصل ۲۰۴ عفونت‌های انتروویروس‌ها، پارکوویروس‌ها و رئوویروس‌ها ۳۱۳
فصل ۲۰۵ سرخک (روبئولا) ۳۲۶
فصل ۲۰۶ سرخجه (سرخک آلمانی) ۳۳۴
فصل ۲۰۷ اوریون ۳۴۰
فصل ۲۰۸ هاری و دیگر عفونت‌های رابدوویروسی ۳۴۶
فصل ۲۰۹ عفونت‌های ویروسی منتقل‌شونده توسط بندپایان و جوندگان ۳۵۶
فصل ۲۱۰ عفونت‌های ابولاویروس و ماربورگ ویروس ۳۹۳

بخش ۱۶ عفونت‌های قارچی ۴۰۵

فصل ۲۱۱ پاتوژنز؛ تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی ۴۰۶
فصل ۲۱۲ هیستوپلاسموزیس ۴۱۵
فصل ۲۱۳ کوکسیدیوئیدومایکوزیس ۴۲۱
فصل ۲۱۴ بلاستومایکوزیس ۴۲۷
فصل ۲۱۵ کریپتوکوکوزیس ۴۳۶
فصل ۲۱۶ کاندیدیازیس ۴۴۱
فصل ۲۱۷ آسپرژیلوزیس ۴۵۲
فصل ۲۱۸ موکورمایکوزیس ۴۶۲
فصل ۲۱۹ مایکوزهای سطحی و مایکوزهای سیستمیک کمتر شایع ۴۷۱
فصل ۲۲۰ عفونت پنوموسیستیس ۴۸۲

بخش ۱۷ عفونت‌های تک‌یاخته‌ای و کرمی: ملاحظات عمومی ۴۹۳

فصل ۲۲۱ مقدمه‌ای بر عفونت‌های انگلی ۴۹۵
فصل ۲۲۲ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های انگلی ۵۰۲

بخش ۱۸ عفونت‌های پروتوزوایی ۵۲۳

فصل ۲۲۳ آمیبیاز و عفونت با آمیب‌های آزاد ـ زی ۵۲۴
فصل ۲۲۴ مالاریا ۵۳۶
فصل ۲۲۵ بابزیوز ۵۶۴
فصل ۲۲۶ لیشمانیازیس ۵۷۵
فصل ۲۲۷ بیماری شاگاس و تریپانوزومیازیس آفریقایی ۵۸۷
فصل ۲۲۸ عفونت‌های توکسوپلاسمایی ۶۰۱
فصل ۲۲۹ عفونت‌های تک‌یاخته‌ای روده و تریکومونیازیس ۶۱۵

بخش ۱۹ عفونت‌های ناشی از کرم ۶۲۵

فصل ۲۳۰ مقدمه‌ای بر عفونت‌های ناشی از کرم ۶۲۶
فصل ۲۳۱ تریشینلوز و عفونت با سایر نماتودهای بافتی ۶۲۸
فصل ۲۳۲ عفونت با نماتودهای روده‌ای ۶۳۵
فصل ۲۳۳ فیلاریال و عفونت‌های مشابه ۶۴۴
فصل ۲۳۴ شیستوزومیاز و سایر عفونت‌های ناشی از ترماتودها ۶۵۵
فصل ۲۳۵ عفونت‌های سستودی ۶۶۷

نمایه ۶۷۹

بخش ۱۱

بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی

۱۹۰ اصول ویروس‌شناسی پزشکی

David M. Knipe

ویروس‌ها انگل‌های داخل سلولی اجباری هستند که باید جهت تکثیر وارد سلول‌ها شوند. عفونت اغلب باعث صدمه دیدن سلول میزبان می‌شود ـ از این رو نام «ویروس» از کلمه لاتین ویروس برای سم یا توکسین مشتق شده است. ویروس‌ها یکی از ساده‌ترین آشکال حیات می‌باشند و حداقل دارای یک ژنوم اسید نوکلئیک با پوشش پروتئینی هستند. همانند سلول‌ها از طریق تقسیم، تکثیر نمی‌شوند، در عوض ویروس‌ها این‌گونه برنامه‌ریزی شده‌اند که در داخل سلول‌ها جدا شده تا از ژنوم اسید نوکلئیک سلول جهت کدگذاری پروتئین‌های ویروسی که اسید نوکلئیک ژنوم را تکثیر می‌کنند استفاده کنند و سپس ژنوم‌های حاصله را جهت تشکیل ذرات ویروسی گرد هم آورند. ویروس‌های حاصله از سلول میزبان به صورت ویریون[1]های خارج سلولی ترشح شده یا آزاد می‌شوند تا سلول‌های اطراف را آلوده نمایند. ویروس‌ها به سلول میزبان از نظر بسیاری از آنزیم‌ها و ارگانل‌ها که کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، پیش سازهای هسته و اسیدهای نوکلئیک را سنتز می‌کنند و مولکول‌های با انرژی بالا شامل ریبوزوم‌های سلول میزبان که جهت ساختن پروتئین‌های ویروسی به کار می‌روند، وابسته هستند. در روند در اختیار گرفتن سلول میزبان، ویروس باعث مهار مسیرهای طبیعی متابولیک سلول می‌شوند و منجر به صدمه به سلول در روندی می‌گردد که منتج به اثر سیتوپاتیک (CPE) می‌شود. آسیب به سلول‌ها و مرگ سلولی می‌تواند منجر به صدمه بافتی شده و به بیماری القا شده توسط ویروس کمک نماید.

ویروس‌ها از سایر پارازیت‌های داخل سلولی مثل ویروئیدها، ویروسوئیدها[2]، پریون‌ها و باکتری‌های داخل سلولی مجزا هستند. ویروئیدها پاتوژن‌های عفونی کوچک، حلقوی، با RNA تک رشته‌ای گیاهان هستند که پوشش پروتئینی ندارند در حالی که ویروسوئیدها پاتوژن‌های عفونی کوچک، دارای RNA حلقوی هستند که به ویروس‌ها جهت تأمین پروتئین‌ها برای تکثیر خود و پوشش پروتئینی وابسته می‌باشند. پریون‌ها پروتئین‌های اشتباه تاخورده هستند که از سلولی به سلول دیگر پخش شده و باعث می‌شوند که همان مولکول‌های پروتئینی در سلول جدید اشتباهاً تا بخورند. پروتئین‌های اشتباه تاخورده در پریون‌ها منجر به آسیب سلولی می‌شوند (فصل ۴۳۸).

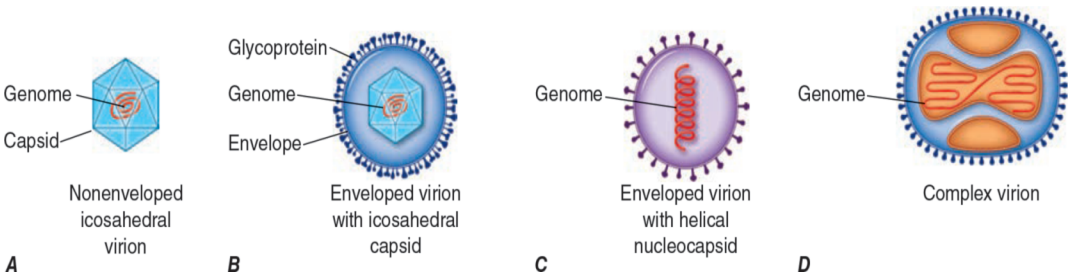
ساختمان ویروسی

ساختارهای ویروسی بسیار متفاوتی وجود دارند ولی تقریباً تمامی آنها از تعداد اندکی اجزای ساختاری اساسی تشکیل شده‌اند. حداقل ذره ویریون از اسیدهای نوکلئیک پیچیده (ژنوم) و یک پوسته پروتئینی (کپسید[3]) تشکیل شده است (شکل ۱ـ۱۹۰). ترکیب ژنوم و کپسید، نوکلئوکپسید نامیده می‌شود. ژنوم در درون کپسید محافظت می‌شود. سطح خارجی ویریون‌ها می‌تواند متشکل از پروتئین کپسید یا پوشش لیپیدی اطراف کپسید باشد (شکل ۱ـ۱۹۰).

ژنوم‌های ویروسی می‌تواند شامل DNA یا RNA تک یا دو رشته‌ای باشد و می‌تواند یک یا چند سگمان ژنومی را در برداشته باشد. ژنوم‌های تک رشته‌ای (SS) در صورتی که حاوی سکانس‌های کد کننده الگوهای خواندن باز برای پروتئین‌های ویروسی باشند، به عنوان رشته مثبت (+) در نظر گرفته می‌شوند در حالی که اگر صرفاً حاوی سکانس‌های مکمل باشند به عنوان رشته منفی (−) تعیین می‌گردند. بنابراین یک ژنوم ویروسی RNA با رشته مثبت می‌تواند هنگام ورود به سلول میزبان به پروتئین ویروسی ترجمه شود، در حالی که یک ژنوم با رشته منفی باید به منظور ترجمه در مولکول‌های RNA مکمل کپی گردد. این معضل در ویروس‌های با رشته منفی از طریق بارگیری ترانس کریپتاز به ژنوم ویروسی قبل از تشکیل کپسید برطرف می‌گردد؛ این آنزیم‌ها ژنوم را به درون mRNA ویروسی هنگام ورود به سلول و برداشتن پوشش در درون سلول، رونویسی می‌کنند.

کپسیدهای ویروسی از زیرواحدهای تکراری پروتئین تشکیل شده‌اند چون ژنوم‌های آنها ظرفیت کدگذاری محدودی دارند. کپسیدها با چند واحد ساختاری یا کپسومر[4]ها ساخته شده‌اند که در آرایشی متقارن قرار گرفته‌اند. کپسیدها معمولاً در یکی از این دو مسیر سازمان‌دهی شده‌اند: (۱) یک تقارن ایکوزاهدرال[5] یا کروی براساس یک ایکوزاهدرون با محورهای تقارن دو ـ سه ـ و پنج گانه که از ۲۰ وجه مثلثی تشکیل شده است یا (۲) یک تقارن مارپیچی. با این حال،

1- Virion
2- Virusoid
3- Capsid
4- Capsomer
5- icosahedral



شکل ۱ـ۱۹۰ دیاگرام‌های شماتیک اَشکال اصلی ویروس‌های انسانی. A. کپسید ایکوزاهدرال بدون پوشش. B. کپسید ایکوزاهدرال با پوشش لیپید. C. کپسید هلیکال با پوشش لیپید. D. ویریون پیچیده

ویروس‌ها گهگاه ساختارهای پیچیده‌تری دارند (مثل پاکس ویروس‌ها) (شکل ۱ـ۱۹۰).

ویروس‌های پوشش‌دار (مثل ویروس سرخک) برای آلوده کردن سلول‌ها کارآمد هستند چون غشای لیپید ویروسی به راحتی با غشای پلاسمایی سلول میزبان یا غشاهای داخلی آمیخته می‌شود تا نوکلئوکپسید را به سیتوپلاسم سلول میزبان تحویل دهد. بنابراین این ویروس‌ها به میزان زیادی قابل انتقال هستند. پوشش لیپیدی به تخریب توسط مواد پاک کننده یا حلال‌های ارگانیک حساس می‌باشد؛ بنابراین ویروس‌های پوشش‌دار مثل ویروس سرخک و ویروس آنفلوانزا می‌توانند با آب و صابون یا ضدعفونی‌کننده‌های دست بر پایه الکل غیرفعال شوند. در مقابل، ویروس‌های بدون پوشش (مثل نورو‌ویروس یا پولیوویروس) یک پوسته پروتئینی سخت دارند که مقاومت آن در برابر اسیدهای صفراوی روده باریک ـ یک سورفاکتانت که لیپیدها را امولسیون می‌کند ـ به آنها اجازه آلوده کردن روده را می‌دهد. ویروس‌های بدون پوشش، خصوصاً آنهایی که مجرای گوارشی را آلوده می‌کنند، توسط مواد پاک کننده یا حلال‌های ارگانیک غیرفعال نمی‌شوند و باید توسط پراکسید یا هیپوکلریت غیرفعال شوند یا از طریق شستشو با آب و صابون حذف گردند.

طبقه‌بندی ویروس‌ها

ویروس‌ها به عنوان گروهی مستقل طبقه‌بندی شده‌اند چون آنها رسماً به ارگانیسم‌های درون هیچ کدام از قلمروهای اصلی مرتبط نمی‌باشند. بالاترین سطح طبقه‌بندی ویروسی در اصل خانواده بود، اما برخی خانواده‌ها از آنجایی که بیشتر در مورد آنها دانسته شده است به دسته‌هایی طبقه‌بندی شده‌اند. ویروس‌های اصلی از نظر علاقه بالینی را می‌توان به راحتی به تعدادی از خانواده‌ها طبقه‌بندی کرد (جدول ۱ـ۱۹۰)، که هر کدام از آنها ساختارهای ویریون و ژنوم مشخصه دارند (شکل ۲ـ۱۹۰). طبقه‌بندی ویروس‌ها به خانواده‌ها، نسل‌ها و گونه‌ها براساس معیارهای متعددی است از جمله نوع اسید نوکلئیک ژنوم (یعنی RNA یا DNA؛ رشته ss مثبت یا منفی یا دورشته‌ای)، قرینگی کپسید (هلیکال، ایکوزاهدرال یا پیچیده)، وجود یا فقدان پوشش، حالت تکثیر، و تروپیسم (نوع سلولی ترجیحی برای تکثیر) یا نوع بیماری که ایجاد می‌کند. آنالیز اخیر توالی ژنوم‌های ویروسی برخی از طبقه‌بندی‌های اصلی ویروسی را اصلاح و تجدیدنظر کرده است. کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها هم اسامی رسمی و هم اسامی رایج ویروس‌ها را مشخص می‌کند. به عنوان مثال، ویروس هرپس سیمپلکس 1 (HSV-1) اسم رایج هرپس ویروس انسانی ۱ است.

همانندسازی ویروسی در سلول‌ها

همانندسازی ویروسی در سلول میزبان توسط مراحل زیر رخ می‌دهد: اتصال، ورود، برداشته شدن پوشش، انتقال به محل همانندسازی، رونویسی mRNA، ترجمه پروتئین‌های ویروسی، همانندسازی ژنوم ورودی، گردهمایی اجزای ویروسی انجام شده و خروج از سلول. تمامی ویروس‌ها باید توسط مکانیسم‌هایی که اجازه اتصال ویروس به سطح سلول و متعاقباً عبور از غشای پلاسما و/ یا سایر غشاها جهت ورود به سیتوپلاسم را می‌دهند، وارد سلول‌ها شوند. بعد از ورود، مکانیسم‌های همانندسازی برای ویروس‌های مختلف براساس ماهیت ژنوم ویروسی، تفاوت می‌کند.

جدول ۱-۱۹۰. خانواده‌های اصلی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی

خانواده	نمونهٔ ویروس‌ها	نوع RNA/ DNA	پوشش چربی
پیکورناویریده	کوکساکی ویروس	RNA (+)	ندارد
	اکوویروس		
	انتروویروس شامل پولیوویروس		
	رینوویروس		
	ویروس هپاتیت A		
کالیسی ویریده	نورووویروس	RNA (+)	ندارد
هپه‌ویریده	ویروس هپاتیت E	RNA (+)	ندارد
توگاویریده	ویروس سرخجه	RNA (+)	دارد
	ویروس آنسفالیت اسبی شرقی		
	ویروس آنسفالیت اسبی غربی		
فلاوی ویریده	ویروس تب زرد	RNA (+)	دارد
	ویروس دنگو		
	ویروس آنسفالیت سن لوئیس		
	ویروس نیل غربی		
	ویروس زیکا		
	ویروس هپاتیت C		
	ویروس هپاتیت G		
کروناویریده	SARS-CoV-1	RNA (+)	دارد
	SARS-CoV-2		
	ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه		
رابدوویریده	ویروس هاری	RNA (-)	دارد
	ویروس استوماتیت وزیکولر		
فیلوویریده	ویروس ماربورگ	RNA (-)	دارد
	ویروس اِبولا		
پارامیکسوویریده	ویروس پاراآنفلوآنزا	RNA (-)	دارد
	ویروس سنسیشیال تنفسی		
	ویروس بیماری نیوکاسل		
	ویروس اوریون		
	ویروس سرخک (روئبولا)		
اورتومیکسوویریده	ویروس‌های انفلوآنزای A, B و C	RNA (-)، ۸ قسمت	دارد
بونیاویریده	هانتاویروس	RNA (-)، ۳ قسمت	دارد
	ویروس آنسفالیت کالیفرنیا		
	ویروس تب پشه خاکی		
آرناویریده	ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی	RNA (-)، ۲ قسمت	دارد
	ویروس تب لاسا		
	ویروس تب هموراژیک آمریکای جنوبی		

جدول ۱-۱۹۰. خانواده‌های اصلی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی (ادامه)

خانواده	نمونهٔ ویروس‌ها	نوع RNA/ DNA	پوشش چربی
رئوویریده	روتاویروس رئوویروس ویروس تب کنه‌ای کلرادو	ds RNA (-)، ۱۰ تا ۱۲ قسمت	ندارد
رتروویریده	ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی تیپ I و II ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ I, II	RNA (+)، دو قسمت مشابه	دارد
هپادناویریده	ویروس هپاتیت B	ds DNA با قسمت‌های ss	دارد
پاروویریده	پاروویروس B19	ss DNA	ندارد
پاپیلوماویریده	پاپیلوماویروس انسانی	ds DNA	ندارد
پولیوماویریده	ویروس JC ویروس BK ویروس پولیومای سلول مرکل		
آدنوویریده	آدنوویروس انسانی	ds RNA	ندارد
هرپس ویریده	ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ ویروس واریسلا- زوستر ویروس اپشتاین - بار سیتومگالو ویروس هرپس ویروس انسانی ۶ هرپس ویروس انسانی ۷ سارکوم کاپوسی ناشی از هرپس ویروس	ds DNA	دارد
پاکس ویریده	ویروس واریولا (آبله) ویروس اُرف ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم	ds DNA	دارد

اختصارات: ds، دورشته‌ای؛ ss، تک رشته‌ای.

ورود ویروسی

ویروس‌ها به گیرنده‌های مخصوص بر سطح سلول متصل می‌شوند و معمولاً توسط یکی از سه مسیر وارد می‌گردند: (۱) ادغام پوشش با سطح غشای پلاسمایی؛ (۲) اندوسیتوز به دنبال ادغام با غشای اندوزوم؛ یا (۳) لیز اندوزوم یا تشکیل منافذی در اندوزوم. ویروس‌ها اغلب به یک مولکول باردار بر سطح سلول‌ها متصل می‌شوند تا خود را روی آن متمرکز نمایند. سپس آنها به طور اختصاصی‌تر به مولکول پروتئین یا کربوهیدرات متصل می‌شوند و این اتصال آغازگر اندوسیتوز یا ادغام پوشش ویروسی با غشای پلاسمایی سلولی است. اندوسیتوز می‌تواند توسط هر کدام از چندین مکانیسم رخ دهد از جمله اندوسیتوز با واسطه کلاترین، ماکرو پینوسیتوز، میکروپینوسیتوز و اندوسیتوز کاوئولار. بعد از ورود ویروس به وزیکل‌های اندوسیتی، اسیدی شدن وزیکل‌ها منجر به تغییرات ساختاری در گلیکو پروتئین‌های ویروسی، ادغام پوشش ویروسی با غشای اندوسیتی و آزاد شدن نوکلئوکپسید به درون سیتوپلاسم می‌شود. در مرحله ورود یا بعد

Positive-strand RNA viruses

Name	*Picornaviridae*	*Caliciviridae*	*Togaviridae*	*Flaviviridae*	*Coronaviridae*
Genome size (kb)	6.7–10	7.5	12	9–13	25–32
Envelope	No	No	Yes	Yes	Yes
Caspsid symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Helical

Negative-strand RNA viruses

Name	*Rhabdoviridae*	*Filoviridae*	*Paramyxoviridae*
Genome size (kb)	11–12	15–19	14–22
Envelope	Yes	Yes	Yes
Caspsid symmetry	Helical	Helical	Helical

Segmented negative-strand RNA viruses

Name	*Orthomyxoviridae*	*Bunyaviridae*	*Arenaviridae*
Genome size (kb)	14	12	11
Envelope	Yes	Yes	Yes
Caspsid symmetry	Helical	Helical	Helical

Segmented double-strand RNA viruses

Name	*Reoviridae*
Genome size (kb)	24
Envelope	No
Caspsid symmetry	Icosahedral

Retroviruses

Name	*Retroviridae*
Genome size (kb)	7–13
Envelope	Yes
Caspsid symmetry	Icosahedral

DNA viruses

100 nm

Name	*Parvoviridae*	*Papillomaviridae* *Polyomaviridae*	*Hepadnaviridae*	*Adenoviridae*	*Herpesviridae*	*Poxviridae*
Genome size	5 Kb	5–9 kbp	3 kbp	36–38 kbp	125–240 kbp	190 kbp
Envelope	No	No	Yes	No	Yes	Yes
Caspsid symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral	Complex

شکل ۲ـ۱۹۰ شکل کلی از خانواده‌های ویروس‌های اصلی که سبب عفونت انسان می‌شوند. ویروس به واسطهٔ نوع ژنوم دسته‌بندی شده و با مقیاس تقریبی کشیده شده‌اند. پروتوتیپ ویروس‌های هر خانواده در جدول ۱ـ۱۹۰ فهرست شده‌اند.

از آن، ژنوم باید بدون پوشش شده یا کپسید به اندازه کافی باز شود تا اجازه رونویسی، ترجمه و/ یا همانندسازی داده شود.

■ استراتژی‌های همانندسازی ویروسی

RNA ویروس‌ها با رشته مثبت

ژنوم‌های RNA مربوط به پیکورنا ویروس، کالیسی ویروس، هپه ویروس، توگا ویروس، فلاوی ویروس و کرونا ویروس می‌توانند مستقیماً در سیتوپلاسم بعد از برداشت پوشش کپسید یا بدون پوشش شدن، ترجمه شوند. RNA ژنومی پیکورنا ویروسی به پلی پروتئینی ترجمه می‌شود که از طریق پروتئاز ویروسی و سلولی شکافته می‌شود تا این موارد را تولید کند (۱) پروتئین‌های غیرساختاری که RNA ژنومی را به مولکول‌های مکمل با رشته منفی همانندسازی می‌کند و سپس به مولکول‌های RNA با رشته مثبت برمی‌گردد و (۲) پروتئین‌های ساختاری که کپسیدها را برای ویریون‌های تولیدی گرد هم می‌آورد. همانندسازی RNA ویروسی با رشته مثبت در همانندسازی مجموعه‌های مرتبط با غشاهای سیتوپلاسمی، اغلب در کیسه‌های غشایی که محتویات را تغلیظ می‌کنند، از آنها در مقابل پاسخ‌های میزبان محافظت

می‌کند و محیط اکسیداسیون ـ احیا (redox) که مورد نیاز همانندسازی بهینه می‌باشد را فراهم می‌کند، اتفاق می‌افتد. ویریون‌های تولیدی هنگامی که سلول میزبان لیز شود، آزاد می‌گردند. RNA ژنوم با رشته مثبت مربوط به کالیسی ویروس، ویروس هپاتیت E (یک هپه ویروس)، توگا ویروس و فلاوی ویروس ترجمه می‌شود تا پلی پروتئینی تولید نماید که هنگامی که توسط پروتئازهای ویروسی و سلولی شکسته می‌گردند منجر به تولید پروتئین‌های غیرساختاری می‌شود که باعث همانندسازی ژنوم ویروسی به یک کپی با رشته منفی شده و سپس رشته‌های مثبت با طول کامل و یک mRNA ساب ژنومیک را می‌سازد که پروتئین‌های ساختاری را کدگذاری می‌کند. ویریون‌های تولیدی توسط لیز سلول یا جوانه زدن بسته به اینکه آیا ویروس دارای پوشش می‌باشد یا نه، آزاد می‌گردند. ژنوم فلاوی ویروس به یک پلی پروتئین ترجمه می‌شود که توسط پروتئازهای ویروسی و سلولی شکسته می‌شود تا باعث ایجاد پروتئین‌های غیر ساختاری و ساختاری گردد. همانندسازی ژنوم به رشته منفی به دنبال انتقال به عقب به ژنوم با رشته مثبت برای ترجمه و کپسیداسیون رخ می‌دهد. ویریون‌های تولیدی توسط جوانه زدن آزاد می‌گردند.

RNA ویروس‌ها با رشته منفی رابدو ویروس‌ها، فیلو ویروس‌ها، و پارامیکسو ویروس‌ها یک ژنوم RNA با رشته منفی منفرد دارند که توسط RNA پلیمراز مرتبط با ویریون (ترانس کریپتاز) رونویسی می‌شود تا mRNAهای ساب ژنومیک ایجاد نماید که ریلیکاز و پروتئین‌های ساختاری را کدگذاری می‌کند. ریلیکاز RNA رشته منفی تمام طول را به RNA رشته مثبت تمام طول کپی می‌کند و سپس به رشته منفی تمام طول برمی‌گرداند که در نوکلئوکپسیدها گردآوری شده و از سلول جوانه می‌زند تا ویریون‌های تولیدی را شکل دهد.

ویروس‌های آنفلوآنزا، بونیاویروس‌ها و آرناویروس‌ها ژنوم‌های RNA منفی قطعه‌بندی شده دارند که توسط ترانس کریپتازهای مرتبط با ویریون رونویسی می‌شوند تا mRNAهایی ایجاد کنند که پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری را کدگذاری می‌کنند. مجموعه آنزیم ریلیکاز ژنوم‌های RNA رشته منفی را به کپی‌های رشته مثبت با طول کامل کپی می‌کند و به مولکول‌های RNA رشته منفی با طول کامل برمی‌گردد. بونیا ویروس‌ها و آرناویروس‌ها به طور کامل در سیتوپلاسم تکثیر می‌یابند. در مقابل، رونویسی ویروس آنفلوآنزا در هسته رخ می‌دهد، تا رونوشت‌های سلولی جدید به عنوان آغازگر عمل کنند تا mRNAهایی را به وجود آورند که به سیتوپلاسم جهت ترجمه منتقل می‌شوند. پروتئین‌ها ویروسی به هسته منتقل می‌گردند تا باعث ارتقاء همانندسازی ژنوم شوند و RNAهای رشته منفی تولیدی به سیتوپلاسم منتقل می‌گردند تا به ویریون‌های تولیدی جوانه بزنند. برخی از بونیا ویروس‌ها و آرنا ویروس‌ها چهارچوب‌های با خواندن باز بر روی «رشته منفی» دارند. بنابراین این ویروس‌ها هر دو کدگذاری مفهوم منفی و مبهم ژنوم‌های RNA خود را به کار می‌برند. رشته‌های منفی تمام طول در مجموعه‌ای صحیح در پروتئین‌های کپسید گرد هم آمده‌اند و سپس جوانه می‌زنند تا منجر به ایجاد ویریون‌های عفونی شوند.

RNA ویروس‌های دورشته‌ای رئوویروس‌ها و روتاویروس‌ها شامل مولکول‌های RNA دورشته‌ای (ds) متعددی می‌باشند که توسط RNA پلیمرازهای وابسته به RNA مرتبط با ویریون (ترانس کریپتازها) رونویسی می‌شوند تا mRNAهایی تولید کنند که کدگذاری پروتئین‌های غیرساختاری و ساختاری را انجام می‌دهند. به دنبال سنتز پروتئین ویروسی، همانندسازی RNAهای رشته مثبت جهت شکل‌دهی مولکول‌های dsRNA و گردهم آمدن آنها در کپسیدهای ویروسی در ساختارهای سیتوپلاسمی ویروسی رخ می‌دهد. ویروس‌های تولیدی هنگامی که سلول‌های آلوده لیز می‌گردند، آزاد می‌شوند.

DNA ویروس‌های دو رشته‌ای اکثر ژنوم‌های ویروسی dsDNA به هستهٔ سلول عفونی جهت رونویسی و همانندسازی منتقل می‌شوند. سلول میزبان DNA بیگانه را که به طور کامل و با الگوی طبیعی توسط نوکلئوزوم‌های هیستون بارگیری نشده است و سعی دارد که این مولکول‌ها را از نظر اپی‌ژنتیک خاموش کند، تشخیص می‌دهد؛ در DNA ویروس‌ها مکانیسم‌هایی تکامل یافته است که بر چنین مکانیسم‌های خاموش شده اپی‌ژنتیک غلبه کرده‌اند. ژنوم‌های dsDNA پاپوا ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها با کروماتین نوکلئوزومی در ویریون پوشیده شده‌اند و بنابراین در شکلی که به عنوان بیگانه تشخیص داده نمی‌شود به هسته تحویل داده می‌شوند. بیان ژن اولیه ویروسی توسط یک تقویت کننده در مجاورت پروموتر ژن اولیه که توسط RNA پلیمراز II سلول میزبان رونویسی می‌شود تا mRNAهای اولیه را ایجاد نماید، ارتقاء می‌یابد. پروتئین‌های اولیه باعث ارتقاء همانندسازی DNA ویروسی توسط آنزیم‌های

میزبان می‌شوند و ژن‌های تأخیری سپس رونویسی می‌گردند. پروتئین‌های تأخیری باعث کدگذاری پروتئین‌های کپسید می‌شوند تا ویریون‌های تولیدی را گرد هم آورند.

ژنوم‌های dsDNA آدنوویروس‌ها به هسته سلول آلوده پوشیده شده با پروتئین ویروسی که ژنوم‌های ویروسی را از مکانیسم‌های خاموش کننده اپی ژنتیک میزبان مخفی می‌کند، تحویل داده می‌شود. DNA ژنوم‌های ویروسی به منافذ هسته‌ای منتقل و از ورای آنها آزاد می‌گردند و توسط RNA پلیمراز II سلول میزبان رونویسی می‌شوند تا mRNAهای پیش اولیه تولید گردد. پروتئین‌های پیش اولیه منجر به ارتقای رونویسی mRNAهای اولیه می‌شوند که پروتئین‌های آنها باعث ارتقاء همانندسازی DNA ویروسی می‌گردد. پروتئین‌های تأخیری کدگذاری پروتئین‌های ساختاری ویریون را انجام می‌دهند.

ژنوم‌های dsNDA هرپس ویروس‌ها که با هیستون‌ها در ویریون پوشیده نشده‌اند به منافذ هسته‌ای سلول آلوده منتقل می‌شوند و به درون هسته آزاد می‌گردند. DNA برهنه به سرعت با هیستون‌هایی بارگیری می‌شود که دارای تغییرات خاموش‌کننده توسط مکانیسم‌های سلول میزبان هستند؛ با این حال، یک تقویت کننده ویروسی و یک پروتئین ویریون که از آنزیم‌های میزبان جهت سازمان‌دهی مجدد کروماتین استفاده می‌کنند، امکان رونویسی و بیان ژن بسیار زودرس را فراهم می‌کند. پروتئین‌های بسیار زودرس باعث ارتقای رونویسی ژن اولیه می‌شوند. در بین پروتئین‌های E، ۸ یا ۹ پروتئین ویروسی از جمله DNA پلیمراز ویروسی جهت سنتز DNA ویروسی ضروری است. سپس ژن‌های تأخیری باعث کدگذاری پروتئین‌ها برای تجمع ویریون می‌گردند.

در مقابل، پاکس ویروس‌ها به طور کامل در سیتوپلاسم تکثیر می‌گردند ـ محلی نامعمول برای تکثیر dsDNA ویروس. در نتیجه آنها بسیاری از آنزیم‌ها و فاکتورهای مورد نیاز برای رونویسی ویروسی و همانندسازی ژنوم را کدگذاری می‌کنند. RNA پلیمراز وابسته به DNA مرتبط با ویریون کدگذاری شده توسط ویروس باعث رونویسی ژنوم ویروسی در سیتوپلاسم سلول آلوده می‌شود تا mRNAهای اولیه ایجاد گردند. mRNAهای اولیه باعث کدگذاری سایر عوامل رونویسی و عوامل همانندسازی DNA از جمله یک DNA پلیمراز ویروسی می‌شوند. بعد از همانندسازی DNA، یک مجموعه کامل از پروتئین‌های ویروسی مورد نیاز برای تجمع ویروس‌های تولیدی توسط رونویسی میانی و دیرهنگام تولید می‌شود.

DNA ویروس‌های تک رشته ژنوم‌های ssDNA پارووویروس‌ها به هسته سلول آلوده تحویل داده می‌شوند و آنزیم‌های سلول میزبان ssDNA را به dsDNA کپی می‌کند. سپس dsDNA توسط RNA پلیمراز II سلولی رونویسی می‌شود تا mRNAهای کد کننده پروتئین‌ها را تولید کنند که باعث ارتقا همانندسازی DNA ویروسی و تجمع کپسیدهای تولیدی می‌شوند. چگونگی مقابله پارووویروس‌ها با مکانیسم‌های خاموش کننده اپی‌ژنتیک میزبان شناخته نشده است.

رتروویروس‌ها ژنوم رتروویروس شامل دو مولکول همسان ssRNA با رشته مثبت است که ترجمه نمی‌شوند ولی در عوض توسط ترانس کریپتاز معکوس ویریون هنگام ورود به سیتوپلاسم سلول میزبان در dsDNA کپی می‌شود. dsDNA توسط مجموعه اینتگراز ـ ترانس کریپتاز معکوس به هسته منتقل می‌گردد، جایی که اینتگراز ویروسی ادغام مولکول DNA ویروسی به کروموزوم‌های سلول میزبان را کاتالیز می‌کند تا پرووویروس تولید شود. رونویسی پرووویروس توسط RNA پلیمراز II میزبان منجر به تولید mRNA برای ترجمه پروتئین‌های ویروسی و برای رونوشت‌های تمام طول ویروسی برای تجمع ویریون‌های تولیدی می‌گردد.

اثرات ویروسی بر سلول میزبان

بسیاری از ویروس‌ها روندهای ماکرومولکولار سلولی مثل رونویسی سلول میزبان و سنتز پروتئین را در تلاش برای بهینه‌سازی همانندسازی خود با در اختیار گرفتن تشکیلات سلول میزبان و پیش سازهای بیوشیمیایی مهار می‌کنند. این وقایع مهاری می‌توانند منجر به آسیب سلولی و نهایتاً مرگ سلول یا نکروز شوند. اثرات اغلب با تغییرات پیشرونده در ساختار سلولی، جداشدگی از سوبسترا و تجمیع و نهایتاً لیز تظاهر می‌یابند. به صورت جمعی به این تغییرات با عنوان CPE اشاره می‌شود. سلول‌ها ممکن است عفونت را به صورتی که در ادامه توصیف شده است تشخیص دهند و مسیری با نام مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز را در تلاش برای محدود کردن عفونت ویروسی آغاز نمایند.

برخی ویروس‌ها باعث القای رشد سلولی میزبان جهت بهینه‌سازی همانندسازی خودشان یا تقویت سلول‌های میزبان می‌شوند. پاپووا ویروس، پاپیلوما ویروس و آدنوویروس باعث القای مرحله S سلولی جهت فعال‌سازی اعمال مورد نیاز برای

همانندسازی DNA ویروسی می‌گردند. این ویروس‌ها همچنین پروتئین‌های سلولی که رشد سلول را کنترل می‌کنند مورد هدف قرار می‌دهند، آنها را غیرفعال یا تخریب می‌کنند تا اجازه پیشرفت چرخه سلولی به مرحله S را بدهند. مطالعات در مورد مکانیسم‌های این اثرات ویروسی بر سلول‌های میزبان، ژن‌های سرکوب کننده تومور سلولی مثل ژن‌های P53 و رتینوبلاستوم pRB را تشخیص داده‌اند. ویروس اپشتاین بار باعث القای پرولیفراسیون جهت تقویت عفونت نهفته سلول میزبان که یک سلول B است می‌گردد. با این حال مکانیسم‌های ویروسی گاهی اوقات باعث القای جاودانه شدن سلولی می‌شوند که در حال حاضر تحت دگرگونی اونکوژنیک که منجر به سلول سرطانی می‌شود قرار دارد یا بعداً تحت این دگرگونی قرار می‌گیرد. برخی رتروویروس‌ها باعث کدگذاری نسخه‌های تغییریافته ژن‌های میزبان می‌شوند که می‌تواند باعث القای دگرگونی شود. روی هم رفته این DNA ویروس‌ها و رتروویروس‌ها به نام ویروس‌های توموری نامیده می‌شوند.

پاسخ‌های ضد ویروسی میزبان و مکانیسم‌های آنتاگونیستی ویروسی

در سلول‌های میزبان مکانیسم‌های متعددی برای مقاومت در برابر عفونت ویروسی تکامل یافته است. آنها اساساً پروتئین‌های بیان شده‌ای را کد می‌کنند که همانندسازی ویروسی را در روندی به نام مقاومت درونی مهار می‌کند. یک عامل مقاومت میزبان که به خوبی شناخته شده است، پروتئین rhesus macaque Trim5α می‌باشد که عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) نوع ۱ را بلافاصله بعد از ورود هسته ویروسی به سیتوپلاسم مهار می‌کند.

در عوض در ویروس‌ها مکانیسم‌هایی تکامل یافته است که توسط آنها از عوامل مقاومتی در سلول‌های گونه میزبان خود فرار کرده یا آنها را خنثی می‌نمایند. پروتئین پرومیلوسیتیک لوکمی (PML) و پروتئین‌های مرتبط با آن در ساختارهای هسته‌ای دامنه ۱۰ (ND-10) در هسته سلول‌های انسان همانندسازی HSV را محدود می‌کند ولی در HSV محصول ژنی تکامل یافته است ـ پروتئین ۰ سلول آلوده (ICP0) که یک E3 یوبی کویتین لیگاز است ـ که باعث ارتقای تجزیه پروتئین PML و خنثی‌سازی این مکانیسم ضد ویروسی می‌شود. با این حال، بیان پروتئین PML از طریق علامت‌دهی اینترفرون (IFN) افزایش می‌یابد و سطوح افزایش یافته جهت کاهش عفونت HSV نوع وحشی کفایت می‌کند. بنابراین در طی عفونت HSV، رقابتی بین بیان IFN و بیان ICP0 وجود دارد.

انواع عفونت‌های سلولی

تعادل عوامل پیش ویروسی و ضد ویروسی در یک سلول مشخص کننده این مسأله است که آیا اجازه همانندسازی ویروسی وجود دارد یا خیر. عفونتی که در آن ویروس تولید می‌شود، عفونت مولد[1] است. اگر سلولی آلوده شود ولی دچار مرگ نشود، ویروس ممکن است باعث ایجاد یک عفونت پایدار گردد. عفونت مزمن در صورتی که ویروس آلوده کننده به طور مداوم تولید شود، می‌تواند ایجاد گردد. عفونت ناقص زمانی رخ می‌دهد که عفونت آغاز می‌شود ولی تکمیل نمی‌شود. در عفونت‌های ناقص، سلول ممکن است (۱) بمیرد، اگر CPEها به میزان کافی اعمال شوند، همان‌طور که در بالا توصیف شد؛ (۲) دچار تغییر شکل اکوژنیک شود؛ یا (۳) دچار یک عفونت نهفته شود که در آن هیچ عفونت ویروسی یافت نمی‌شود ولی ویروس می‌تواند در زمان‌های بعد مجدد فعال شود. مثال‌های این عواقب عبارتند از عفونت ناقص انکوژنیک سلول‌ها توسط پولیوما ویروس سلول مرکل، عفونت مزمن سلول‌های کبدی توسط ویروس هپاتیت B، و عفونت نهفته نورون‌ها توسط HSV.

مراحل عفونت یک میزبان

مراحل عفونت ویروسی عبارتند از (۱) ورود به میزبان، (۲) همانندسازی اولیه و بیماری در محل ورود، (۳) انتشار در میزبان، (۴) همانندسازی ثانویه و بیماری در محل‌های جدید، (۵) ماندگاری یا پاکسازی توسط پاسخ ایمنی میزبان، و (۶) انتقال یا آزاد شدن از میزبان. عفونت میزبان می‌تواند حاد، مزمن یا نهفته باشد.

ورود سلول‌های کراتینیزه پوست زنده نیستند و بنابراین سلول‌های میزبان خوبی برای همانندسازی ویروسی نمی‌باشند. لذا ویروس‌ها باید از سطح مخاطی (مثل دهان، مکان‌های تنفسی، و بینی)، از ورای منافذ بدن (مثلاً از طریق تنفس یا بلع)، یا از طریق شکنندگی پوستی (مثل محل گزش پشه یا سایر حشرات) وارد بدن میزبان شوند. به عنوان مثال پاپیلوما ویروس و HSV از شکنندگی‌های پوستی وارد می‌شوند در حالی که

1- productive infection

ویروس‌های زیکا و دانگ می‌توانند از محل گزش حشره وارد شوند.

همانندسازی اولیه و بیماری ویروس‌ها در محل ورود به بدن تکثیر می‌یابند (یعنی محل اولیه عفونت)، دوباره به محیط ریخته می‌شوند و ممکن است باعث بیماری در محل ورود شوند و/ یا انتشار یابند و بیماری سیستمیک ایجاد نمایند. به عنوان مثال ویروس‌های آنفلوآنزا می‌توانند مخاط تنفسی را آلوده کنند. نورووویروس‌ها و روتاویروس‌ها می‌توانند سلول‌های اپیتلیال در مجرای گوارشی را آلوده نمایند. ویروس‌های دانگ و زیکا می‌توانند سلول‌های دندریتی در بافت‌ها را بعد از نیش پشه آلوده کنند. اگر عفونت ویروسی باعث آسیب سلول‌ها و بافت‌ها شده و منجر به بیماری در محل ورود شود، دوره کمون بین تماس و بیماری می‌تواند به کوتاهی ۱ یا ۲ روز باشد.

انتشار ویروسی برخی عفونت‌های ویروسی در محل اولیه لوکالیزه باقی می‌مانند، ولی سایرین از محل اولیه به محل‌های ثانویه پخش می‌شوند که در این محل‌ها ویروس‌ها سلول‌های جدید را آلوده می‌کنند و منجر به بیماری می‌گردند. این انتشار ممکن است از طریق لنف و جریان خون رخ دهد (ویرمی[1]). به عنوان مثال ویروس سرخک در ابتدا در اپی‌تلیوم تنفسی تکثیر می‌شود و سلول‌های دندریتی آلوده از طریق لنف به گره‌های لنفی انتشار می‌یابند جایی که سلول‌های T و مونوسیت‌ها آلوده هستند و ویروس را از طریق جریان خون به ارگان‌ها و گره‌های لنفی سراسر بدن منتقل می‌کنند. بیماری سیستمیک می‌تواند ناشی از عفونت منتشر باشد و انتشار ویروسی به پوست باعث ایجاد راش کلاسیک سرخک می‌شود. دوره کمون ۱۰ تا ۱۴ روز از تماس تا علایم بالینی منعکس کننده زمان درگیر برای دوره‌های متعدد همانندسازی ویروسی و انتشار در بدن قبل از اینکه علایم کلاسیک راش تظاهر یابد می‌باشد. به طور مشابه، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای آلوده شده با ویروس دانگ می‌توانند از طریق سیستم در گردش حرکت کنند و ویروس را به مکان‌های ثانویه که عفونت و بیماری می‌تواند دنبال کند منتقل نمایند.

از سوی دیگر انتشار ویروسی ممکن است از طریق مسیرهای عصبی توسط انتشار ترانس سیناپسی ویریون‌ها رخ دهد. ویروس هاری از راه سیناپس‌ها از سیستم عصبی محیطی به مرکزی منتشر می‌گردد تا باعث انسفالیت شود. HSV-1 باعث عفونت اولیه در سطوح مخاطی می‌شود و سپس وارد آکسون نورون حسی شده و باعث ایجاد عفونت نهفته در بدنه سلول عصبی می‌گردد. فعال شدن مجدد معمولاً منجر به عفونت مکرر در محل عفونت اولیه می‌شود اما گهگاه ویروس می‌تواند در طول مسیرهای عصبی به سمت سیستم عصبی مرکزی حرکت نماید و باعث انسفالیت شود.

پاسخ‌های ایمنی میزبان عفونت ویروسی حاد توسط پاسخ ایمنی ذاتی سریع، کند می‌گردد و سپس توسط پاسخ ایمنی تطابقی بعدی کنترل می‌شود.

ایمنی ذاتی بازوی اولیه پاسخ ایمنی میزبان ـ پاسخ ایمنی ذاتی ـ سریع است و الگوی عمومی مولکول‌های ویروسی و نه آنتی‌ژن‌های خاص را تشخیص می‌دهد (تشخیص آنتی‌ژن‌های خاص طی پاسخ تطابقی بعدی رخ می‌دهد). سلول‌های میزبان با استفاده از گیرنده‌های تشخیص الگو، مولکول‌های خارجی با الگوهای موجود در میکروب‌ها (یعنی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن [PAMPs]) را تشخیص می‌دهند. تشخیص مولکول‌های خارجی منجر به فعال شدن مسیرهای پیام‌دهی ذاتی می‌شود که باعث القای بیان IFNها، سیتوکین‌ها و سایر محصولات ژنی میزبان شامل آنهایی که مرتبط با ژن‌های تحریک شده توسط IFN هستند که به عنوان مولکول‌های عامل ضد ویروسی عمل می‌کنند، می‌گردد. ssRNA ویروسی توسط گیرنده شبه Toll شماره ۷ (TLR7) و TLR8 تشخیص داده می‌شود که باعث القای رونویسی ژن‌های IFN نوع I و ژن‌های تحریک شده توسط IFN می‌گردد. IFNها بر روی سلول تولیدکننده به صورت اتوکرین و بر روی سلول‌های اطراف به صورت پاراکرین عمل می‌کنند تا باعث القای بیان ژن‌های ضد ویروسی و فعال‌سازی مکانیسم‌های ضد ویروسی گردند. dsRNA توسط TLR3 تشخیص داده می‌شود که باعث فعال‌سازی بیان IFNهای نوع I می‌شود. ssRNA و dsRNA توسط ژن I قابل القا توسط اسید رتینوئیک (RIG-I) و آنتی‌ژن ۵ مرتبط با تمایز ملانوم (MDA5) شناسایی می‌شود که باعث القای بیان IFN نوع I می‌گردد. گلیکوپروتئین‌های ویروسی توسط TLR2 و TLR4 شناسایی می‌شوند. DNA ویروسی توسط گیرنده سیتوپلاسمی cGAS که باعث فعال‌سازی بیان IFN نوع I می‌گردد و توسط گیرنده

1- viremia

پروتئین ۱۶ القایی توسط IFN هسته‌ای (IFI16) که منجر به فعال‌سازی بیان IFN در برخی انواع سلولی و خاموش‌سازی اپی‌ژنتیک ژنوم DNA ویروسی در بسیاری انواع سلولی می‌گردد، تشخیص داده می‌شود. بنابراین IFI16 می‌تواند به صورت فاکتور مقاومتی به طور اساسی بیان شده یا به عنوان ژن تحریک شده توسط IFN عمل نماید. پاسخ‌های ذاتی همچنین باعث هدایت القای پاسخ‌های ایمنی تطابقی اختصاصی‌تر بعدی می‌گردند.

ایمنی تطابقی آنتی‌ژن‌های ویروسی به صورت پپتیدهایی در هر دو سلول T CD4+ و CD8+ توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن ارائه می‌شوند تا این سلول‌های T را جهت تبدیل به سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن القا نمایند. آنتی‌ژن‌های ویروسی همچنین به سلول‌های B ارائه می‌شوند که باعث القای تمایز سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی می‌گردند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به ویریون‌ها متصل شوند و عفونت‌زایی آنها را با ممانعت از اتصال آنها به گیرنده‌ها، ورود آنها، برداشتن پوشش آنها یا سایر مراحل در عفونت، خنثی سازند (شکل ۳-۱۹۰). آنتی‌بادی‌ها همچنین می‌توانند به آنتی‌ژن‌های ویروسی در سطح ویریون‌ها و سلول‌های آلوده متصل شوند و باعث ارتقای فاگوسیتوز، سیتوتوکسیسیتی وابسته به آنتی‌بادی و لیز با واسطه مکمل گردند. سلول‌های T پپتیدهای ویروسی متصل به مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی بر سطح سلول‌های آلوده را شناسایی می‌کنند و سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که اثر ضد ویروسی دارند یا مکانیسم‌های کشنده سلولی را فعال می‌کنند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی تطابقی میزبان می‌توانند یا ویریون‌ها یا سلول‌های آلوده را مورد هدف قرار دهند و عفونت را پاکسازی نمایند.

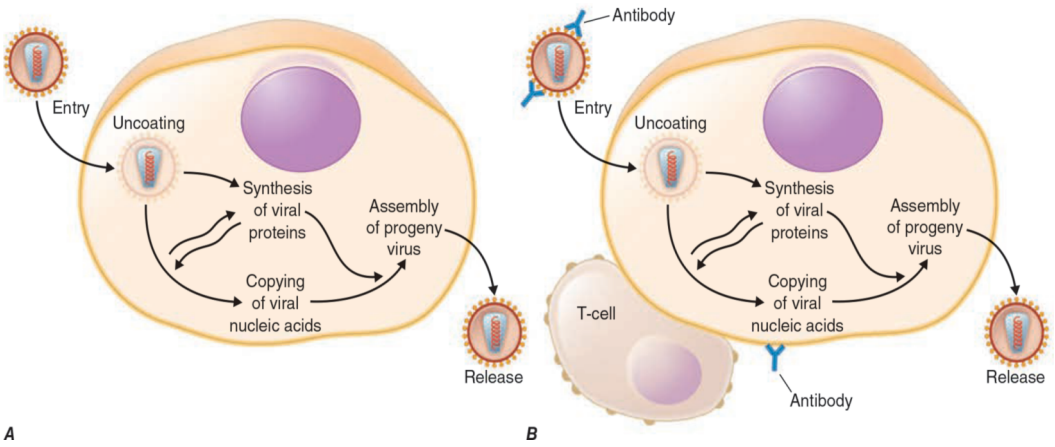
تکامل ویروسی

به دلیل اینکه RNA پلیمرازهای وابسته به RNA ویروسی مستعد خطا هستند و عملکرد ویرایش کننده ندارند، تغییرات توالی مکرراً به ژنوم‌های آنها معرفی می‌شود. این تغییرات می‌توانند منجر به جمعیت‌ها یا تجمعات ویروسی با توالی‌های مختلف در بین یک جمعیت سلولی در یک فرد گردند. پس از انتخاب دارو، فشار ایمنی یا محدودیت میزبان، واریانت‌های از قبل موجود می‌توانند به عنوان شکل اصلی جدید ویروس ظاهر شوند. تفاوت‌ها در توانایی همانندسازی می‌توانند منجر به غنی‌سازی ویروس‌های مناسب‌تر و از دست دادن انواع کمتر مناسب گردند. این روند در پاندمی COVID-19 دیده شده است به نحوی که واریانت‌های مناسب‌تر آشکال غالب SARS-CoV-2 در جمعیت شدند.

ویروس‌ها با ژنوم‌های بخش‌بندی شده می‌توانند تحت دسته‌بندی مجدد ژنوم در سلول‌های دچار عفونت همزمان با دو سویه ویروسی قرار گیرند که نتیجه آن یک ترکیب ژنتیکی جدید برای ویروس معین است. برای مثال قطعات جدید می‌توانند در ایزوله‌های ویروسی آنفلوآنزا به وجود آیند که گمان می‌رود که بین گونه‌های انسانی موجود و سویه‌های حیوانی یا پرندگان مثل مواردی از گونه‌های خوک یا پرنده ترکیب مجددی باشد. این نوع از واقعه علت شیفت‌های عمده در ویروس‌های آنفلوآنزا است که به صورت دوره‌ای طی یک دهه اتفاق می‌افتد. به این تغییرات اصلی به دلیل ترکیب مجدد و استفاده از یک قطعه ژنومی جدید به عنوان شیفت آنتی‌ژنیک اشاره شده، برخلاف تغییرات اندک به دلیل واریاسیون‌های توالی که به عنوان دریفت آنتی‌ژنیک تعیین شده‌اند.

خصوصاً در DNA ویروس‌ها اما همچنین – تحت شرایط ویژه ـ در RNA ویروس‌ها مثل کرونا ویروس‌ها، ژنوم‌های ویروسی می‌توانند تحت نوترکیبی بین دو سویه ویروس قرار گیرند و ژنوم‌های نوترکیب با ترکیبات جدید ژن‌ها که ممکن است متناسب‌تر یا کمتر متناسب باشند تولید نمایند.

واریانت‌های ویروسی می‌توانند توانایی آلوده کردن سلول‌های گونه‌های جدید میزبان یا فرار از سدهای گونه‌ها را کسب کنند. عفونت زئونوز زمانی رخ می‌دهد که یک ویروس از حیوانات به انسان‌ها منتشر شود، همان‌طور که تصور می‌شود هم در SARS-CoV-1 و هم در SARS-CoV-2 اتفاق افتاده باشد. جد اصلی ویروسی این ویروس‌ها ـ اندمیک در خفاش‌ها ـ تصور می‌شود که در سایر حیوانات فروخته شده در بازارهای چین پخش شده باشد، و سپس واریانت‌های ویروسی برخاسته‌اند که می‌توانستند به طور مؤثری انسان‌ها را آلوده نمایند. تکامل واریانت‌هایی که می‌توانستند به طور کارآمدی آلوده نموده و توسط انسان‌ها به عنوان عوامل عفونت تنفسی منتقل گردند، باعث ایجاد پاندمی COVID-19 شدند.



شکل ۳ـ۱۹۰ مراحل عفونت ویروسی سلول میزبان و اثرات مکانیسم‌های عامل ایمنی. A. مراحل عفونت ویروسی سلول میزبان. مراحل عبارتند از ورود به سلول، برداشتن پوشش اسید نوکلئیک ژنومی ویروسی، سنتز پروتئین‌های ویروسی، کپی کردن اسیدهای نوکلئیک ویروسی، تجمیع ویروس تولیدی، خروج، و آزادسازی از سلول میزبان. B. مکانیسم‌های مکانیسم عامل ایمنی. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به ویریون خارج سلولی متصل شده و عفونت‌زایی آن را از طریق ممانعت از اتصال به گیرنده سلولی، ممانعت در ورود در سایر مراحل، ممانعت از برداشتن پوشش یا ممانعت از سایر مراحل عفونت، خنثی نمایند. سلول‌های T پپتیدهای آنتی‌ژنیک ظاهر شده بر سطح سلول‌های آلوده را تشخیص می‌دهند و سیتوکین‌های ضد ویروسی تولید می‌کنند و/ یا کشته شدن سلولی را فعال می‌سازند.

اپیدمیولوژی مولکولی ویروس‌ها

چندین تکنیک مولکولی اجازه تعیین ژنوتیپ ایزوله‌های ویروسی را می‌دهند. توالی‌بندی مستقیم، آنالیز پلی مورفیسم‌ها در محل‌های محدودیت شکافندگی اندونوکلئاز و آنالیز واکنش زنجیره پلیمراز (PCR) اجازه جستجو برای مارکرهای ژنوتیپی در ایزوله‌ها را می‌دهد و توالی‌بندی دقیق‌ترین تعریف برای یک سویه ویروسی است. زمانی که این نوع تست‌ها به کار برده می‌شوند، دیده می‌شود که برخی ویروس‌ها (مثلاً ویروس آنفلوآنزا و ویروس سرخک) به طور عمده یک سویه شایع در جمعیت در یک زمان معین دارند. بنابراین فقط یک سویه ویروسی در بین جمعیت گسترش می‌یابد. برای سایر ویروس‌ها مثل HIV یا HSV، تقریباً هر ایزوله غیرمرتبط می‌تواند توسط این تست‌ها افتراق داده شود، و سویه‌های بسیاری نهفته هستند و در بین جمعیت منتشر می‌شوند و به طور موازی در حال تکامل هستند. با این تکنیک‌های مولکولی، مارکرهای ژنوتیپی می‌توانند جهت مشخص کردن اینکه آیا یک ویروس از یک فرد به فرد دیگر منتقل شده است، به کار رود.

مطالعات توالی‌بندی ژنومیک SARS-CoV-2 تعدادی از سویه‌های اصلی در گردش را در هر زمان داده شده تشخیص داده‌اند. همان‌طور که واریانت‌های جدیدی به وجود آمده‌اند، هر کدام سویه غالب در گردش شده‌اند.

تشخیص و کمی‌سازی ویروس‌ها

نیاز است که ویروس‌ها و عفونت‌های ویروسی جهت هر دو اهداف بالینی و علمی، تشخیص داده و کمی‌سازی شوند. ویروس‌شناسی تشخیصی اصول علمی شرح داده شده در بالا را جهت تشخیص ویروس‌ها و شواهد عفونت در نمونه‌های بالینی، تعریف نوع ویروس حاضر در یک نمونه، و در بضعی موارد جهت کمی‌سازی میزان ویروس یا بار ویروسی در یک بیمار به کار می‌برد. مطالعات علمی این اصول را برای تشخیص و کمی‌سازی ویروس‌ها در سهام آزمایشگاهی و برای اندازه‌گیری همانندسازی ویروسی استفاده می‌نمایند.

تشخیص ویروس عفونی

سنجش‌های بیولوژیک باید برای تشخیص و اندازه‌گیری ویروس عفونی به کار روده عفونت‌زایی می‌تواند یا به عنوان