بررسی عکس‌العمل‌های متقابل بین ویروس و میزبان در جریان یک پروسه‌ی عفونی

پوهندوی دکتور حکیم‌الله حکیم[۲]

تقریظ دهنده: پوهنوال دکتور اسدالله صمدی

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، ۳ (٤) ۱٤۰۰

چکیده

ویروس‌ها همانند سایرعوامل بیماری‌زا پس از ورود شان به عضویت در محل دخول شان با سیستم دفاعی میزبان درگیر شده و در بسیاری حالات از بین برده می‌شوند. اما، در صورتی‌که ویروس‌ها بتوانند سیستم دفاعی میزبان را شکست دهند، عفونت ایجاد می‌کنند. پس از آن عفونت با به میان آمدن ویریمی شکل سراسری را به‌خودگرفته و منجر به بروز علایم بیماری وحتی مرگ میزبان شده می‌تواند. اما از آن‌جایی‌که ویروس‌ها از جمله پارازیت‌های اجباری داخل حجره‌وی اند، آیا پس از ورود به داخل حجره‌ی میزبان به شکل آزادانه همانندسازی می‌کنند و در نهایت سبب مرگ آن می‌شوند؟ یا برعکس با فکتورهای دفاعی داخل حجره‌وی نیز مواجه می‌شوند. دراین مقاله نویسنده تلاش نموده تا عکس‌العمل‌های متقابل بین ویروس و حجره را که معمولاً در جریان یک پروسه‌ی عفونی رخ می‌دهد به بررسی بگیرد.

اصطلاحات کلیدی: انترفیرون؛ انتی‌بادی؛ تخریب RNA؛ عفونت؛ خودکشی حجره؛ میزبان؛ ویروس‌ها

Overview of Virus-Host Interactions Within an Infection Process

Asstt. Prof. Hakimullah Hakim

Abstract

Same as the other pathogens, viruses also invade by the host immune system soon after their entrance to the body, and are deactivated most of the time. But, if the viruses could defeat the host immune system, they will cause infection. Soon after, the infection will spread throughout the body and will causes viremia, clinical signs and even death of the infected host. Since the viruses are obligate intracellular parasite, will they be able to replicate themselves with-out any interaction by the host cell and causing cell damage, or the infected cells will defeat himself by using some intracellular factors. In this review article, the author has tried to overview the virus-host/cell interactions that normally happen within an infection period.

Keywords: Antibody; Cell Apoptosis; Host; Infection; Interferons; RNA Degradation; Viru

ارجاع

حکیم، حکیم الله. (۱٤۰۰). بررسی عکس‌العمل‌های متقابل بین ویروس و میزبان در جریان یک پروسه‌ی عفونی. مجله‌ی علمی- تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۳ (٤)، صص ۲۹-٤۲.

[۲] استاد پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل

مقدمه

برای این‌که یک عامل بیماری‌زا بتواند در میزبان مشخص بیماری ایجاد نماید، ابتدا باید موانع فزیکی موجود را پشت‌سر گذاشته؛ سیستم دفاعی میزبان را مغلوب ساخته و قادر به تکمیل پروسه تولیدمثل در آن شده باشد (۱). اما، ویروس‌ها برای این‌که بتوانند در عضویت میزبان شان بیماری ایجاد کنند باید پس از ورود به عضویت آن‌ها قادر به‌داخل شدن به حجرات حساس شده، در آن‌جا همانندسازی نموده و قابلیت تولید ویروس‌های عفونت‌زای جدید را داشته باشند (۲)، طوری‌که، در صورت خارج شدن ویروس‌های جدید، آن‌ها باید قابلیت مصاب نمودن حجرات دیگر را داشته باشند. به‌خاطر باید داشت که پیشرفت این پروسه‌ها زمانی ممکن است که ویروس‌ها توانسته باشند سیستم‌دفاعی میزبان را مغلوب ساخته باشند، در غیر آن سیستم دفاعی میزبان یا ویروس‌ها را از بین می‌برد و یاهم از همانندسازی آن‌ها جلوگیری می‌کند (۳، ٦). از آن‌جایی‌که جینوم ویروس‌ها از لحاظ اندازه بسیار کوچک است، برای این‌که بتوانند تمامی پروتین‌های مورد ضرورت برای تولید ویروس‌های جدید را کُدگذاری نمایند؛ مجبور اند تا دستگاه تولیدی حجره‌ی میزبان را مختل نموده و از آن به نفع خویش استفاده نمایند. اما، در پاسخ به آن حجرات میزبان نیز دست به انکشاف یک عده میکانیزم‌های مغلق می‌زنند تا از طریق آن عوامل بیماری‌زا را شناسایی و فعالیت‌های آن‌ها را محدود سازند (۷، ۱۰). بنابراین، یک ویروس زمانی موفق به ایجاد عفونت شده می‌تواند که سیستم دفاعی میزبان را به یک شکلی دور بزند و با هجوم بردن به فکتورهای دفاعی حجره‌ی میزبان بر آن‌ها غلبه نموده و پس از برهم‌زدن دستگاه تولیدی آن بتواند از شرایط پیش‌آمده به نفع خویش و به منظور همانندسازی خویش استفاده نماید (۹، ۱۱).

پس از داخل شدن ویروس به عضویت، سیستم معافیتی، میزبان فوراً عکس‌العمل نشان‌داده و تلاش می‌کند تاویروس مهاجم را از بین ببرد. در هرصورت، عکس‌العمل‌های متقابل بین ویروس و حجره که معمولاً پس از به تماس شدن ویروس با مالیکول‌های جدار حجره آغاز و تا موقع خارج شدن ویروس‌های جدید از آن ادامه می‌یابد، تعیین‌کننده‌ی سرنوشت عفونت است (۱۲). در نتیجه، این عکس‌العمل‌ها ممکن است پیامد یک عفونت ویروسی به یکی از اشکال آتی انجامد:

۱. یک پروسه‌ی عفونی ممکن است به یک عفونت مخفی بانجامد، طوری‌که جینوم ویروس بداخل حجره میزبان ممکن است تازمانی‌که حجره‌ی میزبان زنده است، باقی بماند و یاهم حتی در مواردی ممکن است بعد از انقسام آن به حجرات دختری انتقال نماید (۱۳). یک پروسه‌ی عفونی ممکن است ساقط شود، که در آن صورت نه به یک عفونت مخفی می‌انجامد و نه هم به

یک عفونت فعال. یک نمونه‌ی از این نوع عفونت را عفونی شدن حجره توسط یک ویروسی که جینوم آن دچار جهش شده است، تشکیل می‌دهد که دراین‌صورت به آن ویروس غیرفعال گفته می‌شود. این نوع ویروس‌ها قادر به تکمیل نمودن پروسه مثل‌سازی نمی‌باشند، مگر این‌که حجره‌ی میزبان توسط یک ویروس دومی که بتواند کم‌بودی‌های ویروس اولی را مرفوع کند، عفونی شود. یک ویروسی که بتواند کم‌بودی‌های ویروس اولی را در جریان پروسه‌ی مثل‌سازی آن تکمیل نماید، به‌نام ویروس کمکی یاد می‌شود (۱۴).

۲. برخی از عفونت‌های ویروسی شکل طولانی مدت را به‌خود می‌گیرد، طوری‌که حتی در مواردی عفونت ممکن در طول حیات میزبان باقی بماند. در برخی موارد عفونت‌های طولانی‌مدت شکل فعال را دارند، به‌طور مثال؛ در بیماری ایدز؛ در مواردی دیگر هم ممکن است برای مدت شکل فعال و برای مدتی شکل مخفی را به‌خود بگیرد. به‌طور مثال؛ در عفونت‌های متعددی هرپس ویروسی. عفونت‌های طولانی‌مدت برخی ویروس‌ها ممکن است به انکشاف بیماری سرطان در عضویت میزبان شان بانجامد. مثلاً؛ در عفونت‌های پاپیلوماویروس انسانی (۱۵، ۱۷).

بدین ترتیب پیامد عفونت‌های ویروسی برای میزبان شان ممکن است از یک عفونت بی‌خطر گرفته تا به یک عفونت بسیار شدید و کشنده تفاوت داشته باشد. پیامد عفونت‌ها به یک عده فکتورهای مغلق و پیچیده از نوع میزبان گرفته تا عوامل محیطی و خود ویروس، مربوط می‌شود.

باگذشت زمان ارگانیزم‌های که میزبان طبیعی ویروس‌ها به شمار می‌روند ممکن است میکانیزم‌های دفاعی را برضد ویروس‌ها انکشاف دهند، حال آن‌که ویروس‌ها نیز بی‌تفاوت نبوده و دست به اقدامات متقابل می‌زنند (۸). رابطه بین یک ویروس و میزبان آن همیشه مانند یک مسابقه است. ویروس‌ها همیشه اقدامات متقابل را بر ضد سیستم‌دفاعی میزبان انکشاف می‌دهند، طوری‌که این عکس‌العمل‌ها تا سطح یک حجره میزبان؛ جایی‌که نقش کلیدی را در ایجاد عفونت‌های ویروسی بازی می‌کند، ادامه می یابد. در آتی از این فکتورها توضیح به عمل می‌آید.

فکتورهای تأثیرگذار روی پیامدهای عفونت‌های ویروسی

بیشترین فکتورهای‌که روی پیامدهای عفونت‌های ویروسی تأثیرگذارند، مربوط به سیستم معافیتی میزبان می‌شود. در پستان‌داران هردو سیستم معافیتی کسبی و ذاتی موجود می‌باشند (۳ ، ۵، ۱۲).

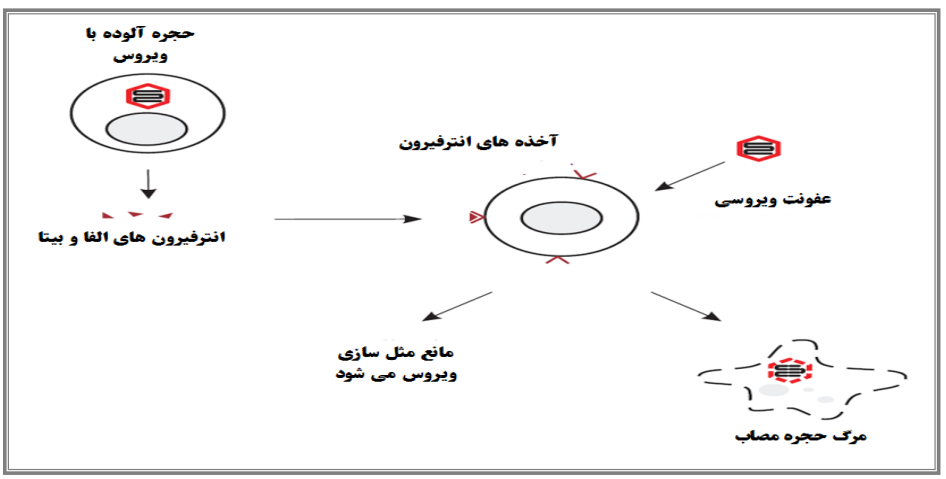
الف. معافیت‌ذاتی

دو فکتور مهم مربوط به سیستم معافیت‌ذاتی که در عکس‌العمل‌های متقابل بین ویروس و حجره دخیل می‌باشند، شامل انترفیرون‌ها (interferons) و حجرات کشنده‌ی طبیعی (Natural killer cell)

می‌شود که در آتی از هرکدام آن‌ها توضیح به عمل می‌آید:

انترفیرون‌ها: انترفیرون‌ها پروتین‌های هستند که توسط حجرات آلوده در پاسخ به عفونت‌های ویروسی تولید و آزاد می‌شوند (٦). ماشه/آغازگر تولید انترفیرون‌ها را RNA دونواره که نه‌تنها توسط ویروس‌های RNA دونواره، بلکه حتا در جریان مثل‌سازی ویروس‌های RNA یک‌نواره نیزتولید می‌شوند؛ تشکیل می‌دهد (۱۲).

وظایف عمده‌ی انترفیرون‌ها را محافظت حجرات مجاوری‌که هنوز به ویروس آلوده نه‌شده اند، و فعال‌سازی معافیت وابسته به لمفوسایت‌های T، تشکیل می‌دهد. انواع مختلف انترفیرون‌ها موجود می‌باشد. انترفیرون‌های الفا و بیتا توسط تعدادی زیادی از حجرات "البته پس از آلوده‌شدن آن‌ها با ویروس"، تولید و آزاد می‌شوند (۱۸). پس از آزاد شدن، انترفیرون‌ها به حجرات مجاور، جایی‌که آن‌ها می‌توانند پس از وصل شدن به گیرنده‌های مشخص، به عنوان یک ماشه برای فعال‌سازی فعالیت‌های مختلف ضدویروسی عمل کنند، انتشار می‌یابند (شکل ۱) (۱۹).



شکل ۱: چگونگی فعالیت انترفیرون‌های الفا و بیتا. انترفیرون‌ها توسط حجره مصاب به ویروس تولید و آزاد شده و به آخذه‌های انترفیرون موجود در سطح حجرات مجاور وصل می‌شود. نصب انترفیرون به آخذه‌های حجرات مجاور سبب فعال شدن پروسه‌های ضد ویروسی در آن‌ها می‌شود که در صورت ملوث شدن حجرات فعال شده توسط انترفیرون‌ها به ویروس یا از مثل‌سازی ویروس جلوگیری می‌کند و یاهم سبب مرگ آن می‌شود (۱۹).

پروسه‌های ضدویروسی که توسط انترفیرون‌های الفا و بیتا فعال می‌شوند

۱. فعال‌سازی جین‌های که در تولید پروتین‌های ضد ویروسی از قبیل انزایم پروتین کیناز-R وابسته به DNA دونواره (dsRNA-dependent protein kinase-R) و تولید RNA آز-L (RNAase-L) را به عهده می‌داشته باشند (۲۰).

۲. تحریک تولید اکثریت مالیکول‌های (Major histocompatibility) کلاس I و پروتین‌های پروتیازوم (Proteasome proteins). مالیکول‌های یادشده سبب ظاهرشدن پپتایدهای پروتینی در سطح حجرات مصاب می‌گردد و این عمل باعث می‌شود تا ردیابی حجرات آلوده باویروس توسط لمفوسایت‌های T آسان شود (۲۱).

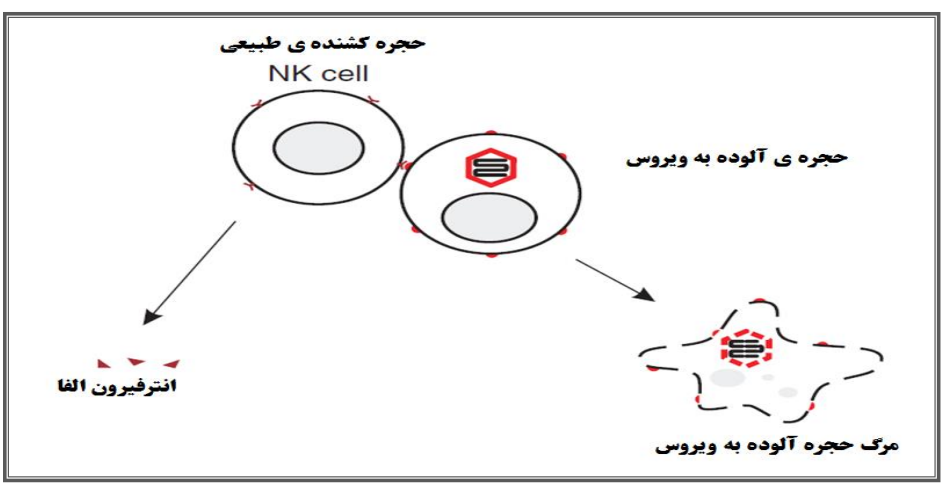
۳. انترفیرون‌ها یک عده فعالیت‌های دیگر از قبیل تحریک نمودن عملیه ظاهرشدن انتی‌جن به سطح حجره‌ی مصاب و فعال‌شدن فگوسایت‌ها و حجرات کشنده طبیعی را نیز به عهده می‌داشته باشند.

عکس‌العمل‌های متقابل ویروسی برضد انترفیرون‌ها

عده‌ی زیادی از ویروس‌ها پروتین‌های را تولید می‌کنند که آن‌ها جلو تولید و یا فعالیت انترفیرون‌ها را می‌گیرند. پروتین NS1 ویروس انفلوانزای A و پروتین NS3-4A ویروس هیپاتیت C مسیر تولید انترفیرون‌ها را بسته می‌کنند. برخی ویروس‌ها، مانند ویروس پولیو، عملیه تولید انترفیرون را که شامل یک پروسه‌ی عمومی مانع فعالیت‌های جینومی در حجره میزبان می‌شود را مانع می‌شود (۲۲).

حجرات کشنده‌ی طبیعی

این دسته حجرات عمدتاً در جریان خون، اما در سراسر وجود پراگنده می‌باشند. این‌حجرات قابلیت شناسایی حجرات آلوده با ویروس را از طریق تغییرات به‌وجود آمده در سطح آن‌ها، می‌داشته باشند. اگرچه که حجرات کشنده‌ی طبیعی قابلیت شناسایی انتی‌جن‌های ویژه را برخلاف لمفوسایت‌های B و T ندارند؛ اما درصورت تثبیت حجرات آلوده، حجرات کشنده‌ی طبیعی به آن‌ها وصل شده و آن‌ها را از بین می‌برند (شکل ۲) (۲۳-۲۴).



شکل ۲: چگونگی فعالیت یک حجره‌ی کشندی طبیعی. حجرات کشنده‌ی طبیعی حجرات مورد هدف خود را با آزاد نمودن پرفورین (perforins) که عبارت از پروتین‌های است که داخل غشای پلازمایی حجرات آلوده به ویروس می‌شود و یاهم با عملیه اپاپتوزیس (Apoptosis)می‌کشد. هم‌چنان، حجرات کشنده‌ی طبیعی با وصل شدن به حجرات مصاب انترفیرون‌های الفا را نیز آزاد می‌کنند (۱۹).

عکس‌العمل‌های ویروسی علیه حجره‌ی کشنده‌ی طبیعی

موجودیت ذرات ویروسی به‌طور مثال، ویروس‌ایدز بداخل دوران خون سبب تغییرات و بروز یک عده مالیکول‌ها در سطح حجرات کشنده‌ی طبیعی می‌شود. این تغییرات سبب کاهش فعالیت حجرات کشنده‌ی طبیعی از قبیل کاهش در قابلیت کشتن حجرات آلوده با ویروس و کاهش در افراز انترفیرون الفا توسط آن‌ها می‌شود (۲۵). افزون برآن، ویروس‌های انفلوانزا پروتین سطحی هم-اگلوتنین خویش را طوری تغییرشکل می‌دهند که نه‌تنها حجرات کشنده‌ی طبیعی آن‌هارا شناسایی نمی‌توانند، بلکه حتی قابلیت ایجاد عفونت در حجرات کشنده‌ی طبیعی را نیز پیدا می‌کنند (۲٦، ۲۷).

پروتین‌های اپوبیک-3 (APOBEC-3 Proteins): در حجرات حیوانی و انسانی انزایم‌های وجود دارد که در پروسه‌ی مثل‌سازی رترو-ویروس‌ها (Retroviruses) مداخله می‌کنند. این انزایم‌ها باعث جهش کشنده در ویروس‌ها از طریق تبدیل دی‌اکسی‌تیدین (Deoxy thymidine) به دی‌اکسی‌یوریدن (Deoxy uridine) در جریان عملیه رورس‌تراسنکرپشن (Revers-transcription) می‌گردد. عده‌ی زیادی ازین‌نوع پروتین‌ها در حجرات انسانی وجود داشته و در روند مثل‌سازی ویروس‌ایدز، ویروس‌هپاتیت B و حتی کروناویروس‌ها مداخله می‌کنند که به عنوان مثال می‌توان از پروتین‌های اپوبیک 3F، A3B، A3C، A3F و اپوبیک 3G نام‌برد (۲٦، ۲۸).

عکس‌العمل‌های ویروسی علیه پروتین‌های اپوبیک ۳: درسایتوپلازم حجرات آلوده به لنتی ویروس‌ها (Lintiviruses) پروتین ویروسی به‌نام ویف (Vif) با پروتین اپوبیک ۳ وصل شده و مانع فعالیت‌های تخریبی آن‌ها می‌شود (۲۹). افزون برپروتین ویف، پروتین‌های پروتیاز (proteases) و روس‌ترانسکرپتاز (Reverse transcriptase) در ویروس‌های ایدز (HIV-1)، موراین‌لیوکیمی ویروس (Murine leukemia virus)، ویروس‌تومورپستان در موش‌ها (Mouse mammary tumor) virus و غیره نیز به‌طور باالقوه با پروتین‌های اپوبیک ۳ عکس‌العمل نشان می‌دهند (۲۹).

ب: معافیت کسبی

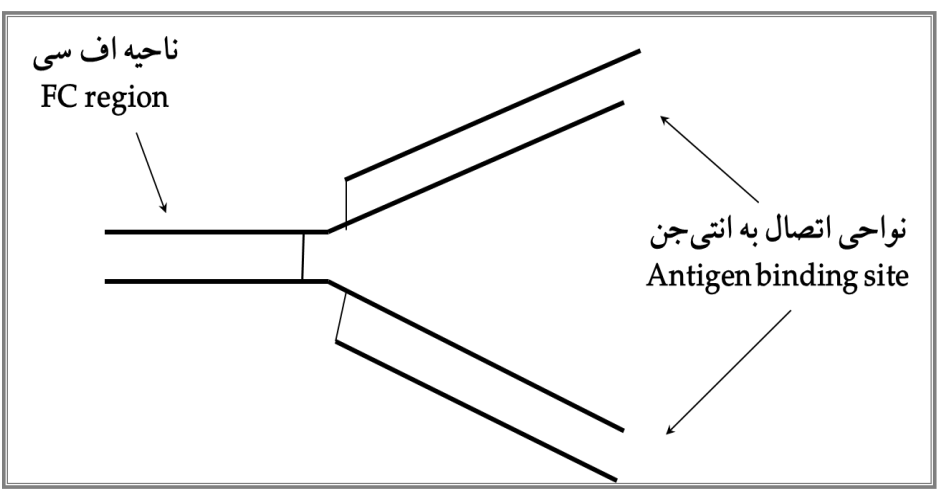
یکی از پیامدهای مهم عفونت‌های ویروسی "به شمول سایرعفونت‌های‌میکروبی" را بروز عکس‌العمل ویژه سیستم‌معافیتی علیه انتیجن‌های ویروسی تشکیل می‌دهد. نواحی مشخص انتیجن که به‌نام اپیتوپ (Epitopes) یاد می‌شود، به آخذه‌های مشخص در سطح لمفوسایت‌ها وصل می‌شوند که این عمل سبب فعال شدن یک عده عکس‌العمل‌ها که پس از آن منجر به پاسخ معافیتی می‌شود، می‌گردد (٦، ۱۲).

لمفوسایت‌ها از جمله حجرات کلیدی در ایجاد پاسخ معافیت ویژه به شمار می‌روند. دو دسته لمفوسایت‌ها وجود دارد؛ لمفوسایت‌های B که در پرنده‌ها از بورسافبریسش انکشاف می‌کنند و در پستان‌داران از مغز استخوان و لمفوسایت‌های T که از غده تایمس انکشاف می‌کنند. هر لمفوسایت بنابر داشتن آخذه‌های سطحی ویژه، ویژه‌ی اپیتوپ مشخص می‌باشند (٦).

انتی‌بادی‌ها: انتی‌بادی‌ها عبارت از گلایکوپروتین‌های به‌نام ایمیون‌گلوبیولین‌ها اند. ساختار معمولی یک مالیکول انتی‌بادی را در شکل ۳ مشاهده کرده می‌توانید. مالیکول انتی‌بادی از دو زنجیره‌ی کلان و دو زنجیره‌ی کوچک پولی پپتایدی ساخته شده که دارای دو محل اتصال به انتی‌جن و یک ناحیه به‌نام FC (FC: fragment crystallizable) می‌باشند (۳۰).

دسته‌های متعددی ایمیون گلوبیولین‌ها/انتی‌بادی‌ها وجود دارد که عمده‌ترین آن‌ها از لحاظ فعالیت‌های ضدویروسی شامل ایمیون گلوبیولین G، ایمیون گلوبیولین M در خون و ایمیون گلوبیولین A در سطح غشاهای مخاطی می‌باشد. ایمیون گلوبیولین های G شامل مونومیرها اند که ساختمان آن در شکل ۳ به تصویر کشیده شده، اما ایمیون گلوبیولین‌های A و M به ترتیب ساختار دای‌میر و پولی‌میر را دارند (۲۸).

انتی‌بادی‌های مشخص به انتی‌جن توسط حجرات پلازما بعد از این‌که توسط یک عکس‌العمل بین انتی‌جن و آخذه‌های مشخص ایمیون گلوبیولین در سطح حجره تحریک گردید، تولید می‌شوند. انتی‌بادی‌ها نقش اساسی را در زمینه‌های متعددی فعالیت‌های ضدویروسی بازی می‌کند.



شکل ۳: نمای یک‌مالیکول انتی‌بادی. این مالیکول از چهار زنجیر پولی‌پپتاید که توسط روابط دای‌فوسفات باهم وصل شده‌اند، ساخته‌شده است. مالیکول طوری طراحی شده که دو محل برای اتصال با انتی‌جن مشخص را دارا می‌باشد. (۱۹).

انتی‌بادی‌های مشـــخص به ویروس قابلیت مهار نمودن هم ویریون و هم حجرات آلوده با ویروس را می‌داشـته باشـند که بعداً با کاربرد میکانیزم‌های مختلف باعث تخریب آن‌ها می‌شـود. یک عده‌ی از حجرات مربوط به سیستم‌معافیتی دارای آخذه‌های مشخص مربوط به ناحیه FC در ایمیون‌گلوبیولین G می‌باشـند که این عمل به آن‌ها اجازه وصـل شـدن به انتی‌بادی وصـل‌شـده به ویروس و حجره را می‌دهد (۳۰). حجراتی‌که دارای آخذه FC ایمیون‌گلوبیولین G می‌باشـــند، شـــامل نتروفیل‌ها و مکروفاژها (این دسـته حجرات شـامل فگوسـایت‌هایی اند که مواد وصـل‌شـده با انتی‌بادی‌ها را بلع می‌کنند و حتی باعث مرگ حجرات می‌شـــود بدون این‌که آن‌هارا بلع نمایند) و حجرات کشـــنده‌ی طبیعی (این دسته حجرات، حجرات آلوده با ویروس را با زرق نمودن پرفورین به غشای سایتوپلازم آن‌ها از بین می‌برند)، اند (۳۱).

یکی دیگر از پیامدهای اتصال انتی‌بادی به انتیجن ویروسی را فعال شدن سیستم‌کامپلمنت تشکیل می‌دهد. فعال شـدن سـیسـتم یادشـده یک عده اثرات ضـدویروسـی دارد، که از جمله یکی آن‌هارا داخل‌شـــدن یک مغلق از پروتین‌های کامپلمنت به داخل غشـــای حجرات آلوده به ویروس و ویریون‌های پوشدار، که سپس باعث تخریب آن‌ها می‌گردد، تشکیل می‌دهد (۳۲). افزون بر آن، اثر دیگر ضـدویروسـی کامپلمنت زمانی بروز می‌کند که ویروس توسـط پروتین‌های کامپلمنت *گُد/نشانی* شـــود. برای این دســته پروتین‌ها یک عده آخذه‌ها در حجرات نتروفیل و مکروفاژها وجود دارد که باعث تسهیل در روند بلعیدن ویریون می‌شود (۳۳).

یکی دیگر از فعالیت‌های انتی‌بادی‌های وصـل شـده به ویروس را غیرفعال سـاختن آن‌ها تشـکیل می‌دهد. این عمل با کاربرد یکی از میکانیزم‌های آتی صورت می‌گیرد:

۱. آزاد ساختن اسید هستوی از ویریون: مطالعات روی عده‌ی زیادی از ویروس‌ها به شمول ویروس پولیو نشـان می‌دهد که انتی‌بادی‌ها می‌توانند پس از وصـل شـدن با آن‌ها سـبب آزاد شـدن اسـید هستوی آن‌ها شود که در آن صورت ویروس‌ها غیرفعال می‌گردد (۳۴).
۲. جلوگیری از وصـل شـدن ویروس به سـطح حجره: وصـل شـدن انتی‌بادی‌ها با ویروس‌ها باعث پوشیده شدن پروتین‌های سطحی "لیگانت" ویروس‌ها که قابلیت اتصال به آخذه‌های سطح حجره را داشـــته و زمینه ورود آن‌ها بداخل حجرات میزبان را فراهم می‌کنند، می‌گردد. البته لازم به یادآوری است که تمامی نقاط *اپروتین‌های* قابل اتصال به سطح حجره توسط انتی‌بادی‌ها پوشیده

شده نمی‌تواند، اما عده‌ی زیادی آن‌ها توسط انتی‌بادی‌ها پوشیده شده و زمینه‌ی ورود ویروس به‌داخل حجرات را تاحدی زیاد گرفته می‌تواند (۳۵).

۳. جدانمودن ویروس‌ها از آخذه‌های سطح حجره: انتی‌بادی‌ها برعلاوه جلوگیری از به تماس آمدن ویروس‌ها با آخذه‌های سطح حجره، قابلیت جدانمودن آن‌ها را از آخذه‌های سطح حجره نیز می‌داشته باشند (۳۵).

۴. **لمفوسایت‌های** T: چند روز پس از تحریک شدن سیستم معافیتی عضویت میزبان لمفوسایت‌های T دارای حافظه (memory T cell) توسط اعضای لمفاوی تولید می‌شوند که شامل دو دسته اند:

الف. حجرات کمکی T: این دسته حجرات سایتوکائین را افراز می‌کنند و با ظاهر شدن مالیکول های CD4 در سطح شان مشخص می‌شوند (۳۶). این دسته حجرات نقش بسیار مهم را در آغاز فعالیت سیستم‌معافیتی بازی می‌کنند. برای مثال؛ حجرات کمکی T نقش عمده را در انکشاف دادن حجرات B به حجرات افرازکننده‌ی انتی‌بادی و بالغ نمودن حجرات سایتوتوکسیک T دارند (۳۶).

ب. حجرات سایتوتوکسیک T: این دسته حجرات؛ حجرات آلوده با ویروس را می‌کشند و این‌ها با ظاهرشدن مالیکول‌های CD8 در سطح غشای آن‌ها (شکل) مشخص می‌شوند. جهت تثبیت حجرات آلوده توسط حجرات سایتوتوکسیک T لازم است تا انتیجن ویروسی در سطح حجرات مصاب ظاهر شود (۳۵، ۳۶).

انتی‌جن ویروسی معمولاً به کمک ام اچ سی‌کلاس-I (MHC class-1) در سطح حجرات آلوده ظاهر می‌شود و به این ترتیب حجرات آلوده با ویروس را نشانی نموده و زمینه‌ی بلع‌شدن آن‌ها را توسط حجرات سایتوتوکسیک T فراهم می‌کند. حجرات نام‌برده با تزریق پرفورین در غشای حجرات آلوده، و یاهم توسط عملیه اپوپتوز/خودکشی، از بین برده می‌شوند (۲۱).

عکس‌العمل‌های ویروسی علیه حجرات سایتوتوکسیک T:

برخی ویروس‌ها مانند هرپس‌ویروس‌ها سبب کاهش در میزان تولید مالیکول‌های ام اچ سی کلاس-I در سطح حجرات آلوده می‌شوند. این کار شناخت حجرات آلوده با ویروس را توسط حجرات سایتوتوکسیک T به مشکل مواجه می‌سازد (۳۹).

حافظه معافیتی: عکس‌العمل کمی و کیفی سیستم معافیتی میزبان بستکی به تماس آمدن عضویت میزبان به ویروس مشخص برای بار اول دارد. پس از به تماس‌آمدن بار اول عضویت به یک ویروس

مشخص برخی حجرات B و T تولید می‌شوند که می‌توانند برای مدت طولانی زنده بمانند (۱۲). در صورت عاری شدن بدن از ویروس مشخص، این حجرات دارای حافظه به یک دوره استراحت می‌روند که در صورت به تماس آمدن بار دوم عضویت به ویروس نام‌برده دوباره فعال شده و به شکل قوی و فوری عکس‌العمل نشان می‌دهند(۴). این حجرات دارای حافظه معافیتی معمولاً به‌دنبال به تماس آمدن عضویت با عفونت‌های طبیعی و یاهم با انتی‌جن‌های واکسین، به‌وجود می‌آیند.

به این ترتیب چگونگی عکس‌العمل سیستم معافیتی پستانداران در برابر یک عفونت ویروسی مربوط به داشتن حافظه‌ی معافیتی در برابر ویروس به تماس آمده می‌شود. در صورت‌که حافظه معافیتی از پیش موجود باشد، بروز علایم و نشانه‌های کلینیکی بیماری در عضویت میزبان بسیار خفیف بوده و یاهم به‌کلی بروز نخواهد کرد.

تخریب RNA: تخریب RNA هم‌چنان به‌نام‌های تخریب جین پس از عملیه نسخه‌برداری؛ خاموش‌سازی جین و یاهم تداخل RNA یاد می‌شود. تخریب RNA یک پروسه‌ی داخل حجره‌وی بوده که با تشکل/ بوجود آمدن RNA دونواره آغاز می‌شود. در صورت فعال شدن این پروسه‌ی داخل حجره‌وی هم RNA ویروسی و هم RNA حجره‌وی تخریب شده می‌توانند (۴۰).

تخریب RNA در نباتات، فنگس‌ها، و دسته‌ی وسیع از حیوانات تثبیت شده است. پروسه تخریب RNA به‌داخیل حجره به شکل مصنوعی نیز ممکن می‌باشد. این کار با معرفی نمودن RNA -دونواره مصنوعی از خارج حجره نیز فعال شده می‌تواند که این موضوع توسط دانش‌مندان به عنوان یک روش مؤثر تداوی و پیش‌گیری عفونت‌های ویروسی زیر بررسی است.

عکس العمل متقابل ویروسی علیه تخریب RNA:

برخی از ویروس‌های نباتی پروتین‌های را تولید می‌کنند که از عملیه‌ی تخریب RNA جلوگیری می‌کنند. به‌طور مثال؛ محتویات کمک‌کننده انزایم پروتیناز که توسط پوتی‌ویروس‌ها (Potyviruses) تولید می‌شوند، از جمله ممانعت‌کننده‌های قوی تخریب RNA به شمار می‌آیند (۴۱).

مرگ تنظیم شده/خودکشی حجرات: حجرات آلوده با ویروس ممکن است قبل از خارج شدن ویروس‌های بالغ از آن، از بین بروند. این عمل به منظور جلوگیری از همانندسازی، انتشار و آلوده شدن حجرات دیگر با ویروس مهاجم صورت می‌گیرد. در حجرات پستانداران این میکانیزم خودکشی را به‌نام اپوپتوزس (apoptosis) یاد می‌کنند (۴۰، ۴۱). این عمل نه‌تنها توسط عفونت‌های ویروسی، بلکه زمانی که دوره‌ی حیات یک‌عده حجرات مانند حجرات اپیتل به آخر می‌رسد، نیز به‌وقوع می‌رسد.

عکس‌العمل متقابل ویروسی علیه خودکشی حجره

یک عده ویروس‌ها پروتین‌های را تولید می‌کنند که عملیه‌ی خودکشی حجره را در مراحل مختلف مانع می‌شوند. برای مثال؛ عده‌ی زیادی از ویروس‌های DNA پروتین‌های (BCL-2) را کُدگذاری/تولید می‌کنند که عملیه‌ی خودکشی حجره را کنترول می‌کند (۴۳). جلوگیری از عملیه‌ی خودکشی حجره باعث تکمیل دوره‌ی مثل‌سازی ویروس و آزاد شدن ویروس‌های بالغ از آن می‌شود که در گسترش عفونت و بیماری‌زایی ویروس‌ها بسیار مهم شمرده می‌شود.

نتیجه‌گیری

معمولاً در جریان هر پروسه عفونی از شروع تا ختم آن بین ویروس و میزبان یک مبارزه‌ی تمام عیار جریان می‌داشته باشد که در آن هم ویروس و هم میزبان در تلاش برای مهار و از بین بردن یک‌دیگر اند. هرگاه یک میزبان در برابر یک ویروس مشخص واکسین شده و یاهم برای بار دوم به تماس آمده باشد معمولاً سیستم معافیتی آن در مبارزه علیه ویروس دست بالاتر دارد. چراکه؛ سیستم دفاعی میزبان از پیش با ویروس نام‌برده آشنایی داشته و جهت مقابله با آن نیروی ویژه تدارک دیده است.

در هر صورت، در جریان یک پروسه‌ی عفونی عضویت/حجره میزبان دست به یک عده عکس‌العمل‌های مانند تولید انترفیرون، تولید پروتین‌های مشخص، تولید و فعال‌سازی حجرات مشخص، تخریب RNA، تولید انتی‌بادی‌ها و غیره می‌زند تاجلو پیشرفت و انتشار پروسه‌های‌عفونی را بگیرد، اما در مقابل ویروس‌ها نیز دست به یک عده اقدامات متقابل می‌زنند تا مانع تولید انترفیرون‌ها، تخریب RNA، جلوگیری از مرگ/خودکشی حجره شده و تشخیص حجرات آلوده به ویروس را توسط سیستم معافیتی میزبان بگیرد تا حجرات آلوده برای مدتی زنده مانده و زمینه همانندسازی بیشتر برای ویروس فراهم گردد و با خارج شدن ویروس‌های بالغ عفونت شکل گسترده‌تر را به‌خود گرفته و برسیستم معافیتی میزبان غلبه نماید.

منابع

(1) D. Ribet and P. Cossart, "How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues," *Microbes and Infection*. 2015, doi: 10.1016/j.micinf.2015.01.004.

(2) D. Dou, R. Revol, H. Östbye, H. Wang, and R. Daniels, "Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement," *Frontiers in Immunology*. 2018, doi: 10.3389/fimmu. 2018. 01581.

(3) N. Yan and Z. J. Chen, "Intrinsic antiviral immunity," *Nature Immunology*. 2012, doi: 10.1038/ni.2229.

(4) T. Kawai and S. Akira, "Innate immune recognition of viral infection," *Nature Immunology*. 2006, doi: 10.1038/ni1303.

(5) H. Streeck and D. F. Nixon, "T cell immunity in acute HIV-1 infection.," *The Journal of infectious diseases*. 2010, doi: 10.1086/655652.

(6) M. S. Diamond, "Evasion of innate and adaptive immunity by flaviviruses," *Immunology and Cell Biology*. 2003, doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.01157.x.

(7) I. Karakasiliotis, Y. Chaudhry, L. O. Roberts, and I. G. Goodfellow, "Feline calicivirus replication: Requirement for polypyrimidine tract-binding protien is temperature-dependent," *J. Gen. Virol.*, 2006, doi: 10.1099/vir.0.82153-0.

(8) J. K. Millet and G. R. Whittaker, "Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis," *Virus Res.*, 2015, doi: 10.1016/j.virusres. 2014. 11. 021.

(9) M. D. Fernandez-Garcia, M. Mazzon, M. Jacobs, and A. Amara, "Pathogenesis of Flavivirus Infections: Using and Abusing the Host Cell," *Cell Host and Microbe*. 2009, doi: 10.1016/j.chom. 2009. 04. 001.

(10) L. Jones, A. J. Hamilton, O. Voinnet, C. L. Thomas, A. J. Maule, and D. C. Baulcombe, "RNA-DNA interactions and DNA methylation in post-transcriptional gene silencing," *Plant Cell*, 1999, doi: 10.1105/tpc.11.12.2291.

(11) Y. Lim, Y. Ng, J. Tam, and D. Liu, "Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions," *Diseases*, 2016, doi: 10.3390/diseases4030026.

(12) X. Chen, S. Liu, M. U. Goraya, M. Maarouf, S. Huang, and J. L. Chen, "Host immune response to influenza A virus infection," *Frontiers in Immunology*. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00320.

(13) D. M. Knipe and A. Cliffe, "Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection," *Nature Reviews Microbiology*. 2008, doi: 10.1038/nrmicro1794.

(14) K. I. Berns, "Parvovirus replication," *Microbiological Reviews*. 1990, doi: 10.1128/mmbr.54.3.316-329.1990.

(15) J. Staykova, T. Belovska, A. Murad, S. Kakid, A. Nacheva, and E. Shikova, "Cervical viral infections among asymptomatic Bulgarian women," Cent. Eur. J. Public Health, 2016, doi: 10.21101/cejph.a4299.

(16) M. S. McLemore *et al.*, "Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: A preliminary investigation of viral associations," *Head Neck Pathol.*, 2010, doi: 10.1007/s12105-010-0171-9.

(17) M. Grce, K. Husnjak, N. Milutin, and M. Matovina, "Detection of papillomaviruses and other causative agents of sexually transmitted diseases by the methods of molecular diagnosis," *Acta Medica Croat.*, 2003.

(18) M. Z. Tesfay *et al.*, "Alpha/Beta Interferon Inhibits Cap-Dependent Translation of Viral but Not Cellular mRNA by a PKR-Independent Mechanism," *J. Virol.*, 2008, doi: 10.1128/jvi.01784-07.

(19) John Carter and Venetia Saunders, *Virology; principles and applications*, 2nd ed. Wiley/Blackwell (10.1111), 2013.

(20) J. J. Feld and J. H. Hoofnagle, "Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C," *Nature*. 2005, doi: 10.1038/nature04082.

(21) P. Batten, M. H. Yacoub, and M. L. Rose, "Effect of human cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1 beta, IL-4) on porcine endothelial cells: induction of MHC and adhesion molecules and functional significance of these changes.," *Immunology*, 1996.

(22) J. Talon *et al.*, "Activation of Interferon Regulatory Factor 3 Is Inhibited by the Influenza A Virus NS1 Protein," *J. Virol.*, 2000, doi: 10.1128/jvi.74.17.7989-7996.2000.

(23) L. L. Lanier, "Up on the tightrope: Natural killer cell activation and inhibition," *Nature Immunology*. 2008, doi: 10.1038/ni1581.

(24) E. Vivier, J. A. Nunès, and F. Vély, "Natural killer cell signaling pathways," *Science*. 2004, doi: 10.1126/science.1103478.

(25) C. Sun, H. Y. Sun, W. H. Xiao, C. Zhang, and Z. G. Tian, "Natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma and NK cell-based immunotherapy," *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015, doi: 10.1038/aps.2015.41.

(26) R. Suspène, C. Rusniok, J. P. Vartanian, and S. Wain-Hobson, "Twin gradients in APOBEC3 edited HIV-1 DNA reflect the dynamics of lentiviral replication," *Nucleic Acids Res.*, 2006, doi: 10.1093/nar/gkl555.

(27) H. Guo, P. Kumar, and S. Malarkannan, "Evasion of natural killer cells by influenza virus," *J. Leukoc. Biol.*, 2011, doi: 10.1189/jlb.0610319.

(28) J. Ratcliff and P. Simmonds, "Potential APOBEC-mediated RNA editing of the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses and its impact on their longer term evolution," *Virology*, 2021, doi: 10.1016/j.virol.2020.12.018.

(29) K. Uriu, Y. Kosugi, J. Ito, and K. Sato, "The Battle between Retroviruses and APOBEC3 Genes: Its Past and Present," *Viruses*. 2021, doi: 10.3390/v13010124.

(30) J. W. Goding, "Antibody Structure and Function," in *Monoclonal Antibodies*, 1996.

(31) S. M. Andrew and J. A. Titus, "Fragmentation of Immunoglobulin G," *Curr. Protoc. Cell Biol.*, 2003, doi: 10.1002/0471143030.cb1604s17.

(32) N. S. Merle, R. Noe, L. Halbwachs-Mecarelli, V. Fremeaux-Bacchi, and L. T. Roumenina, "Complement system part II: Role in immunity," *Frontiers in Immunology*. 2015, doi: 10.3389/fimmu. 2015. 00257.

(33) G. A. Duque and A. Descoteaux, "Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases," *Frontiers in Immunology*. 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.

(34) S. Gunti and A. L. Notkins, "Polyreactive Antibodies: Function and Quantification," 2015, doi: 10.1093/infdis/jiu512.

(35) A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veesler, "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein," *Cell*, 2020, doi: 10.1016/j.cell. 2020. 02. 058.

(36) B. Alberts, A. Johnson, and J. Lewis, "Helper T cells and Lymphocyte Activation," in *Molecular Biology of the Cell*, 2002.

(37) M. H. Andersen, D. Schrama, P. Thor Straten, and J. C. Becker, "Cytotoxic T cells," *Journal of Investigative Dermatology*. 2006, doi: 10.1038/sj.jid.5700001.

(38) S. P. Schoenberger, R. E. M. Toes, E. I. H. Van Dervoort, R. Offringa, and C. J. M. Melief, "T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD4OL interactions," *Nature*, 1998, doi: 10.1038/31002.

(39) A. B. Hill, B. C. Barnett, A. J. McMichael, and D. J. McGeoch, "HLA class I molecules are not transported to the cell surface in cells infected with herpes simplex virus types 1 and 2.," *J. Immunol.*, 1994.

(40) P. Corbeau, "Interfering RNA and HIV: Reciprocal interferences," *PLoS Pathogens*. 2008, doi: 10.1371/journal.ppat.1000162.

(41) K. I. Ivanov, K. Eskelin, A. Lõhmus, and K. Mäkinen, "Molecular and cellular mechanisms underlying potyvirus infection," *Journal of General Virology*. 2014, doi: 10.1099/vir.0.064220-0.

(42) A. Papa, K. Tsergouli, K. Tsioka, and A. Mirazimi, "Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Tick-Host-Virus Interactions," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, doi: 10.3389/fcimb.2017.00213.

(43) S. Cory, D. C. S. Huang, and J. M. Adams, "The Bcl-2 family: Roles in cell survival and oncogenesis," *Oncogene*. 2003, doi: 10.1038/sj.onc.1207102.