

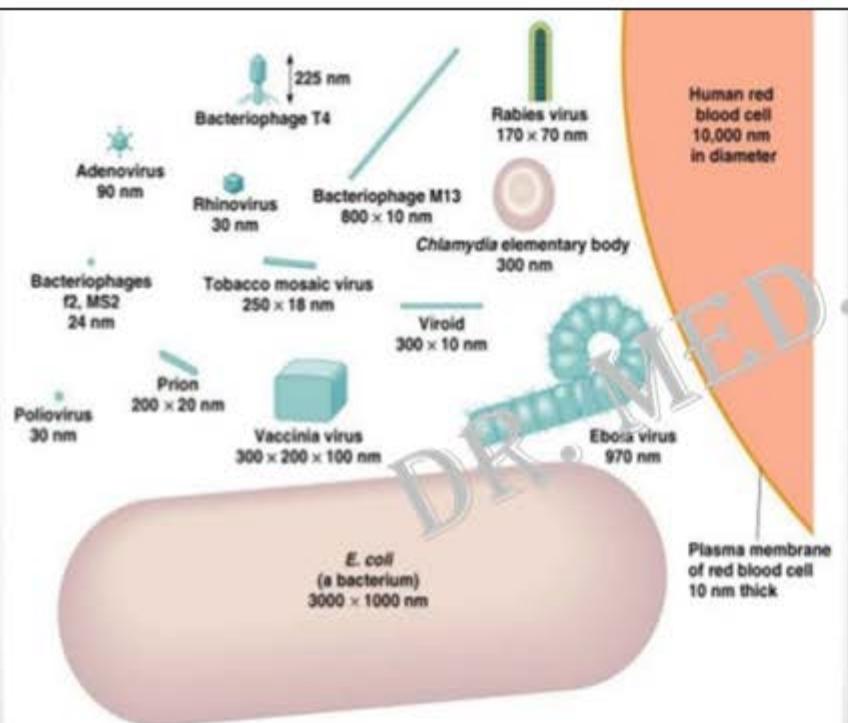
محاضرات الأحياء الدقيقة 1
سنة ثلاثة - طب بشرى

المحاضرة العاشرة
مقدمة في علم الفيروسات العام

د. إيفا عسكر

خصائص الفيروسات

1. أصغر العوامل الخمجية المعروفة: 10-300 نم (ترشح من مراشح الجراثيم، لا ترى إلا بالمجهر الالكتروني عدا الجدري)

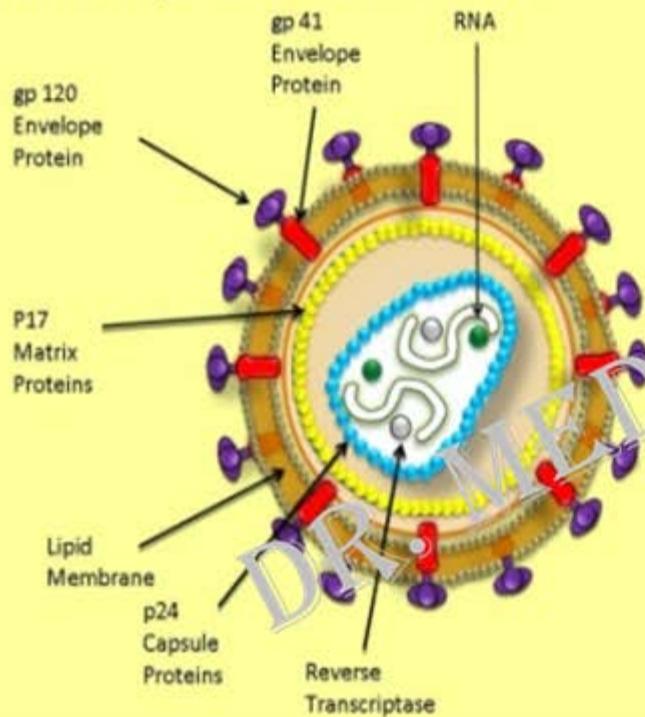


5. يمكنها التطفل على الحيوان أو النبات أو الجراثيم أو البشر

Dr. Eva Askar

بنية الفيروسات

Anatomy of the AIDS Virus



شكل ترسيمي يوضح بنية الفيروس

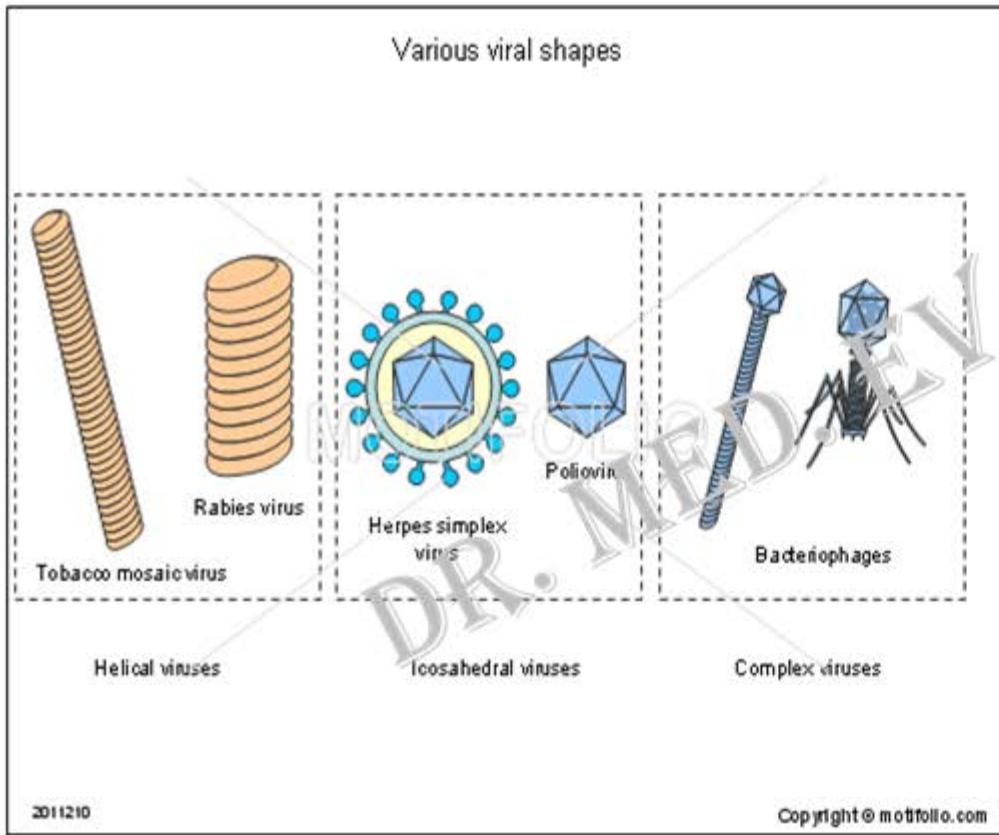
اللب = المجين، خطى أو حلقي، ds,ss . وهو الأجزاء المعدى والمسؤول عن بقية صفات الفيروس

القفيصة : Capsid عدّة محيفطات، مستضدية، تحمي حـنـ، تعطي الشكل الخاص للفيروس وتنثـبـه على خـمـ

الغلاف : LP يشـتـقـ من غـ هـيـوـلـيـ أو نـوـوـيـ لـخـلـيـةـ المـضـيـفـ، لهـ نـتوـءـاتـ gp مستضدية تسـاـهـمـ بالـتـصـاقـهـ علىـ خـمـ لاـ يـوـجـدـ فـيـ كـلـ الـفـيـرـوـسـاتـ

أنزيمات خاصة تساعد على التنسخ

أشكال الفيروسات



تناسق حلزوني

تناسق تكعيبي

تناسق معقد

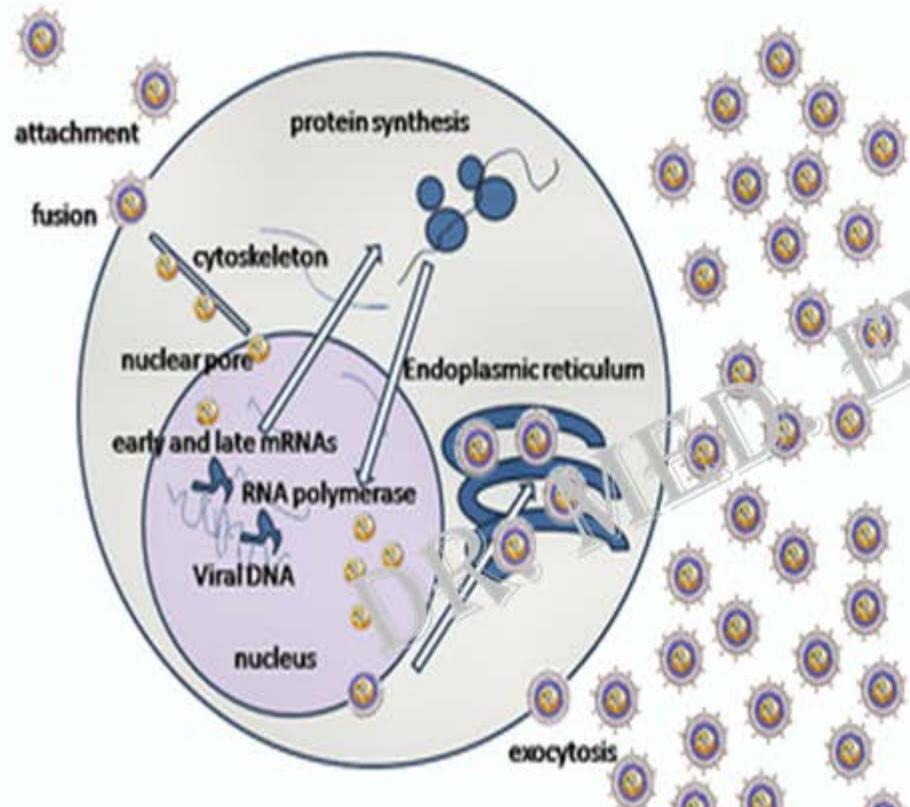
تناسق تكعيبي :*Cubical*

عشرينية الوجه، أكثر تماسكا من
التالية، (ف الغدية)

تناسق حلزوني :*Helical*
متطاولة، محاطة بغلاف غالبا
(الانفلونزا)

تناسق معقد :*Complex*
بيضوي (الجدرى والعاثيات
الجرثومية)

تنسخ الفيروسات



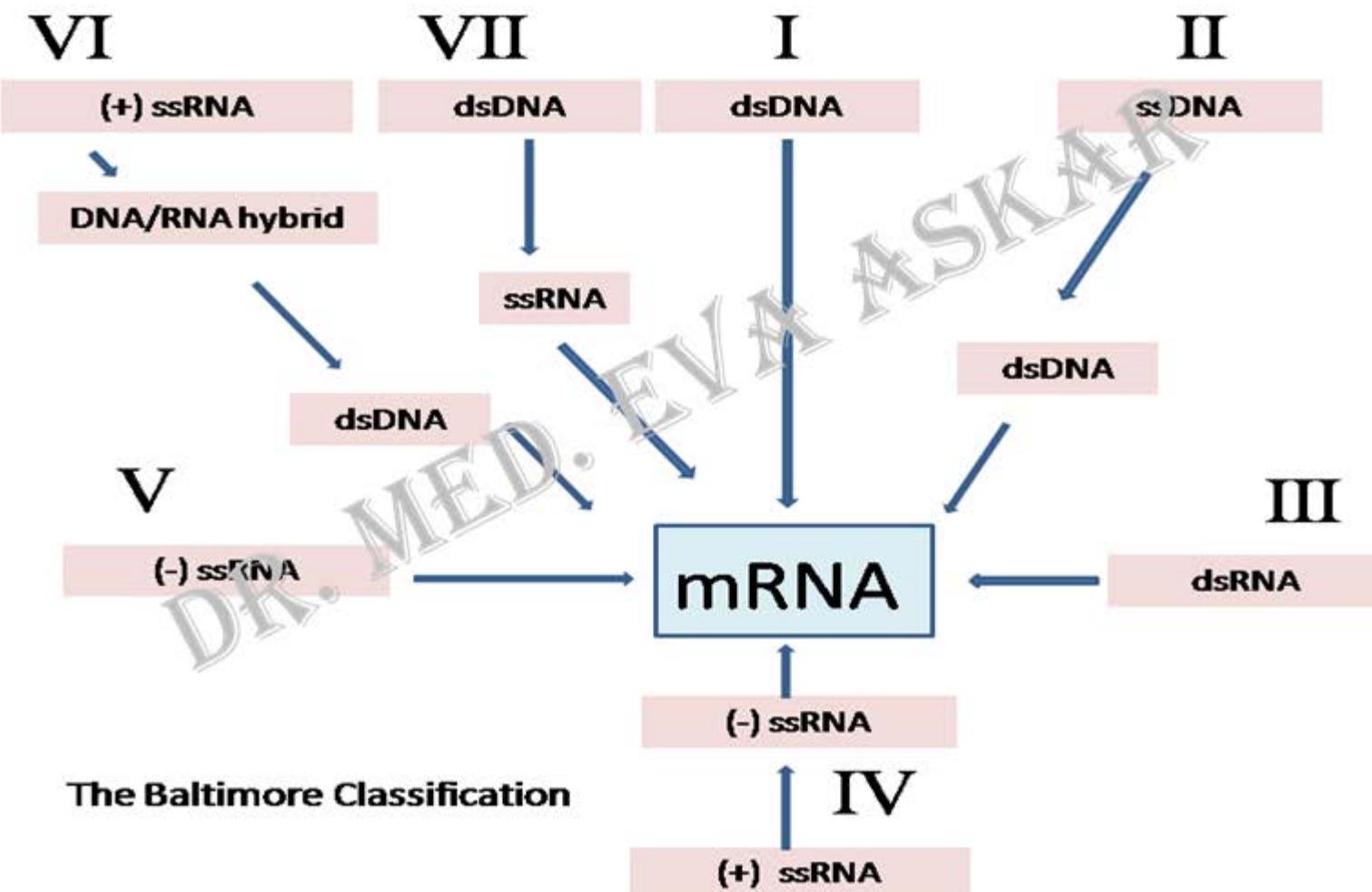
كما تشير منادل الفيروسات

- الارتكاز (الاندماج)
- الاختراق ونزع الأغلفة
- الاحتياج أو الكسوف
- تصنيع مكونات الفيروس
- التجميع أو التركيب
- التحرر أو الانطلاق

مراحل دورة تنسخ الفيروس

Dr. Eva Askar

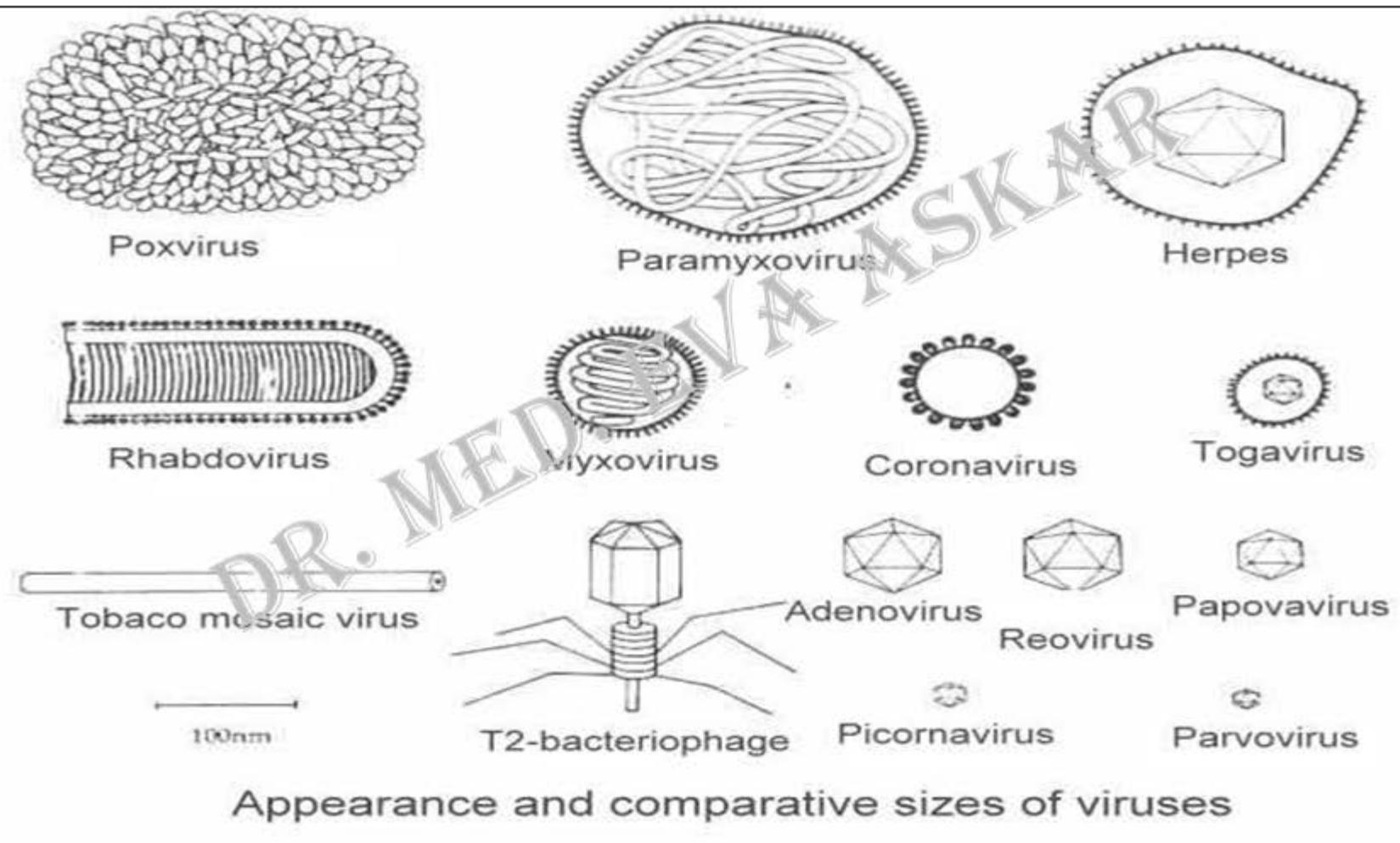
أنماط تنسخ الحمض النووي الفيروسي



تصنيف الفيروسات

- تصنف الفيروسات حالياً حسب نوع الحمض النووي، حجم الفيروس، الشكل الخارجي، وجود الغلاف أو غيابه
- استخدمت معايير كثيرة كالحساسية للإيتير، نوع الأنسجة المصابة، المتلازمات السريرية التي تسببها
- مع تطور علم البيولوجيا الجزيئية، ازداد الاعتماد على الخصائص الجزيئية في تحديد الأنواع (وزن جزيئي، تنالي AAS، تنالي IAS)
- **الفيروسات المعوية:** جسيمات فيروسية لا تتنفس إلا بوجود فيروس مساعد نظراً لوز المعلومات الوراثية اللازمة لإتمام التنفس
(مثال: HDV الذي يحتاج وجود HBV للتنفس)

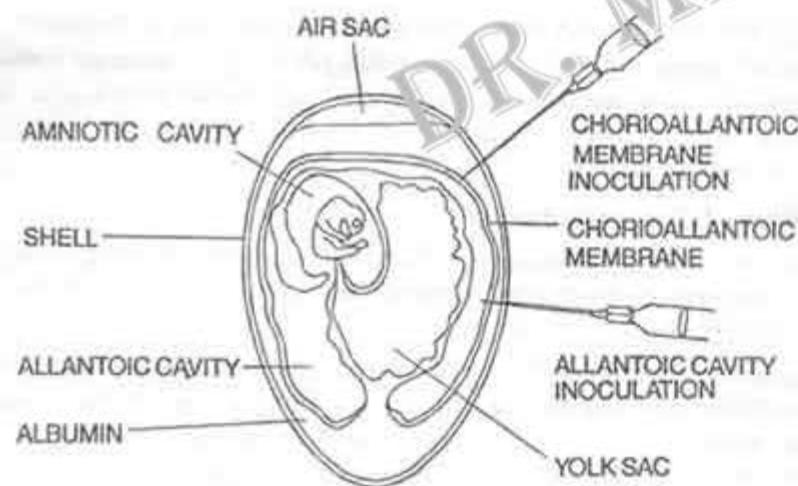
تصنيف الفيروسات حسب أشكالها وأحجامها



طرق دراسة الفيروسات



The air-lock entrance to the lab's hot zone.



• تدرس الفيروسات في الحيوانات الكاملة.

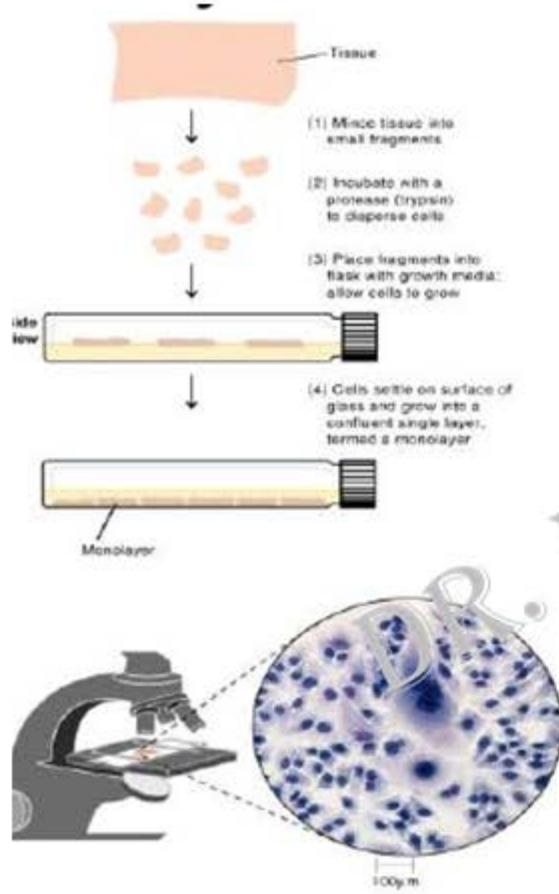
تحقن الفيروسات في الفأر الأبيض، الأرنب، خنزير غينيا داخل العضل أو البريتوان أو الدماغ لدراسة الآليات والتأثيرات المسرطنة للفيروسات



البيض المخصب أو أجنته:

الحقن في أجوافه المختلفة (فيروس الأنفلونزا)

طرق دراسة الفيروسات



المزارع النسيجية:

نسج بشرية أو حيوانية تعالج وتتمى في مصل ضمن أو عية مناسبة تطعم بالفيرو�ات وتحضن بدرجة 37° مدة 24-48 ساعة ثم تدر من التأثيرات المرضية مجهرياً أو مناعياً

البيض المخصب أو أجنته

الحيوانات الكاملة



كشف تنسخ الفيروسات في المزرعة الخلوية

التأثيرات المرضية الخلوية CPE: ترى بالمجهر الضوئي:

- موت خ وانحلاؤها وانفصالها عن سطح المزرعة (Polio V.)
- خ ← مدورة تجتمع كالعاقيد (Adeno V.)
- تشكيل خ عرطلة من اندماج خ المتجاورة (RSV)

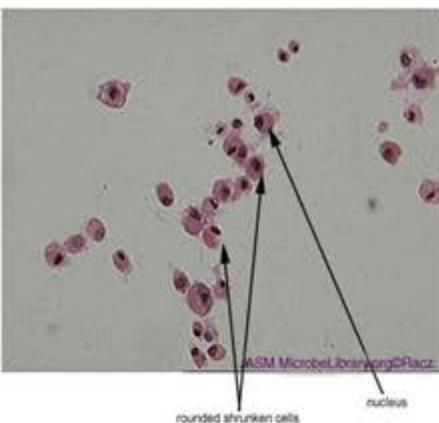
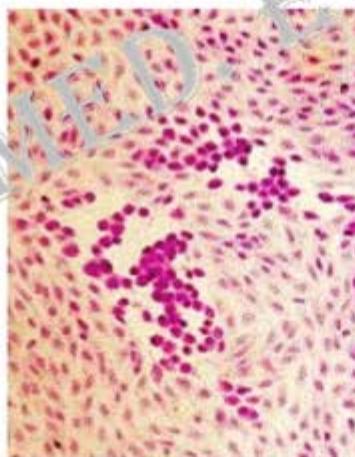
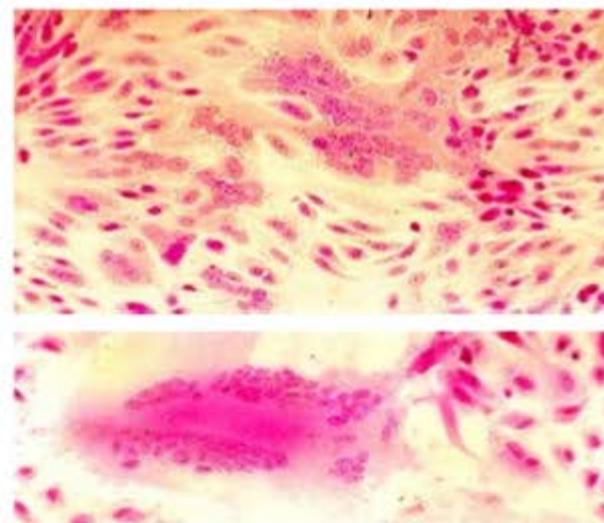


Fig. 1. Cytopathic effects of enterovirus 71 in rhesus monkey kidney cells



Cytopathic effect of enterovirus 71 and HSV in cell culture: note the ballooning of cells.
(Virology Laboratory, Yale-New Haven Hospital, Linda Stannard, University of Cape Town)

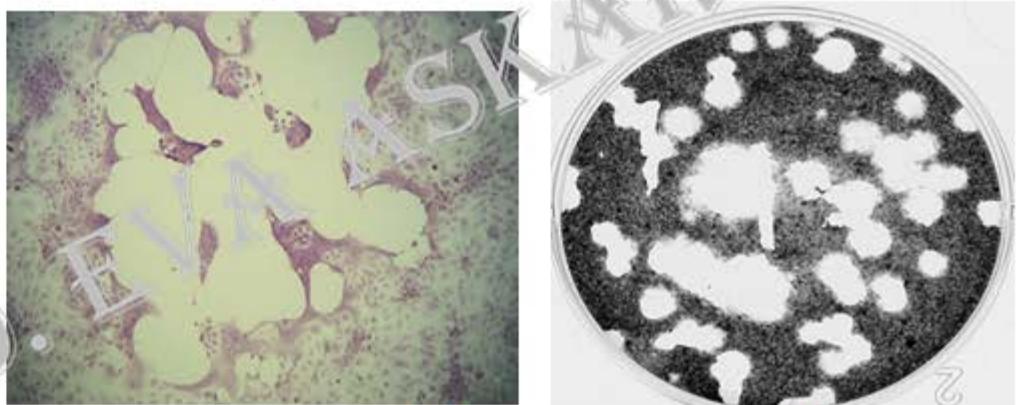
Dr. Eva Askar



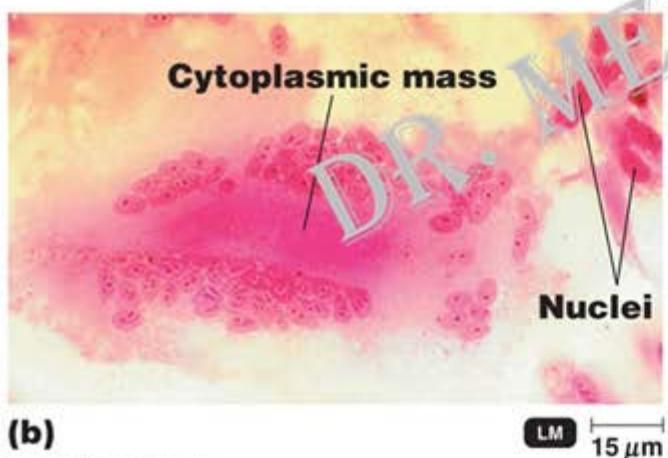
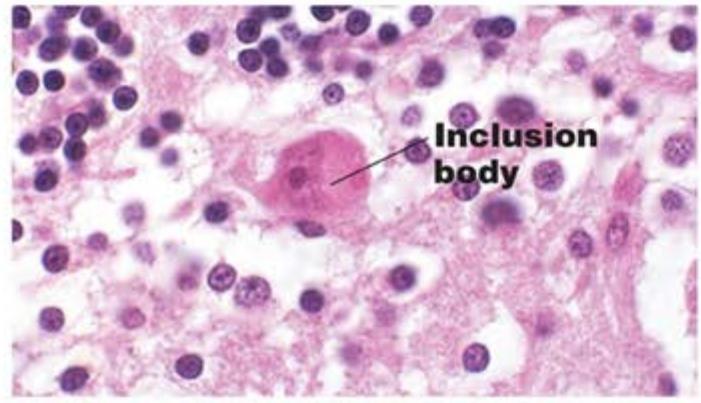
Syncytium formation in cell culture caused by RSV (top), and measles virus (bottom).

كشف تنسخ الفيروسات في المزرعة الخلوية

تكون اللوبيحة: مناطق من المزرعة مرئية غير مصطنعة (Influenza V.)



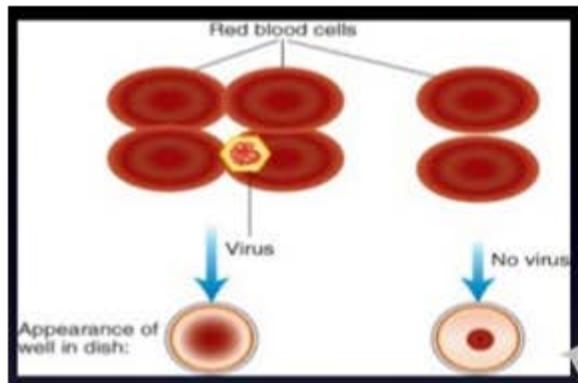
تكوين الأجسام الاندخالية: البنى د نووية، د هيولية... تمثل مكان تجمع ف في خ أو تبدلات تنكسية في خلايا البريتوان أو الدماغ لدراسة الآليات والتأثيرات المسرطنة مثلاً للفيروسات



Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

كشف تنسخ الفيروسات في المزرعة الخلوية

استحاله الخلايا إلى خبيثة : **Transformation** تكامل حن ف مع
نظيره في خ . ← فقد خاصية النهي بالتماس ← بور سرطانية
(T.V)

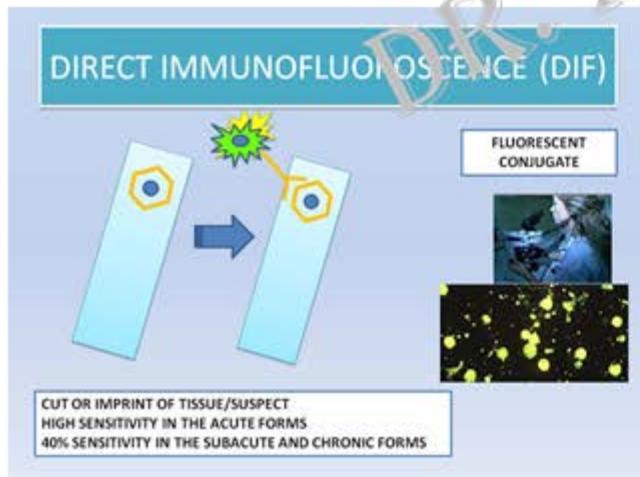


: **Haemadsorption** (Influenza V)

التلون باضداد ومضانية

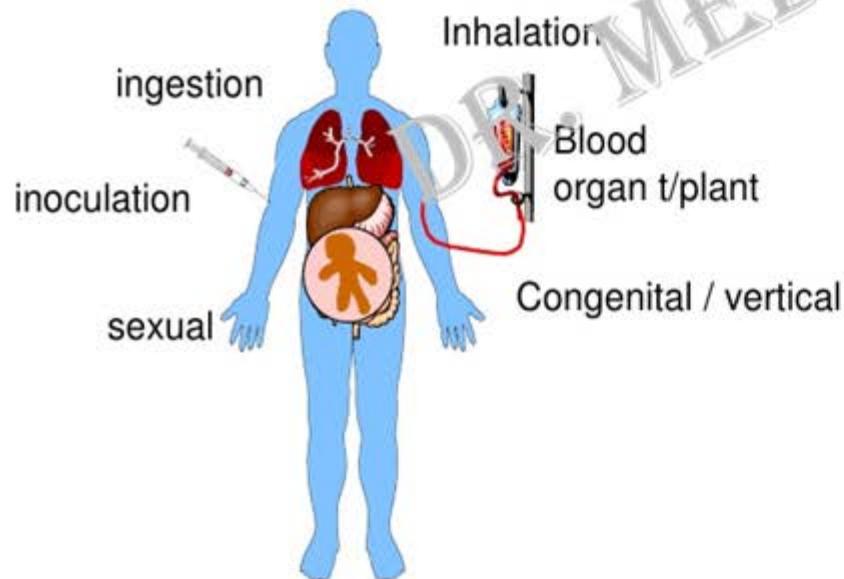
كشف المستضدات الفيروسية

V. Neutralization



مدخل الفيروسات إلى العضوية

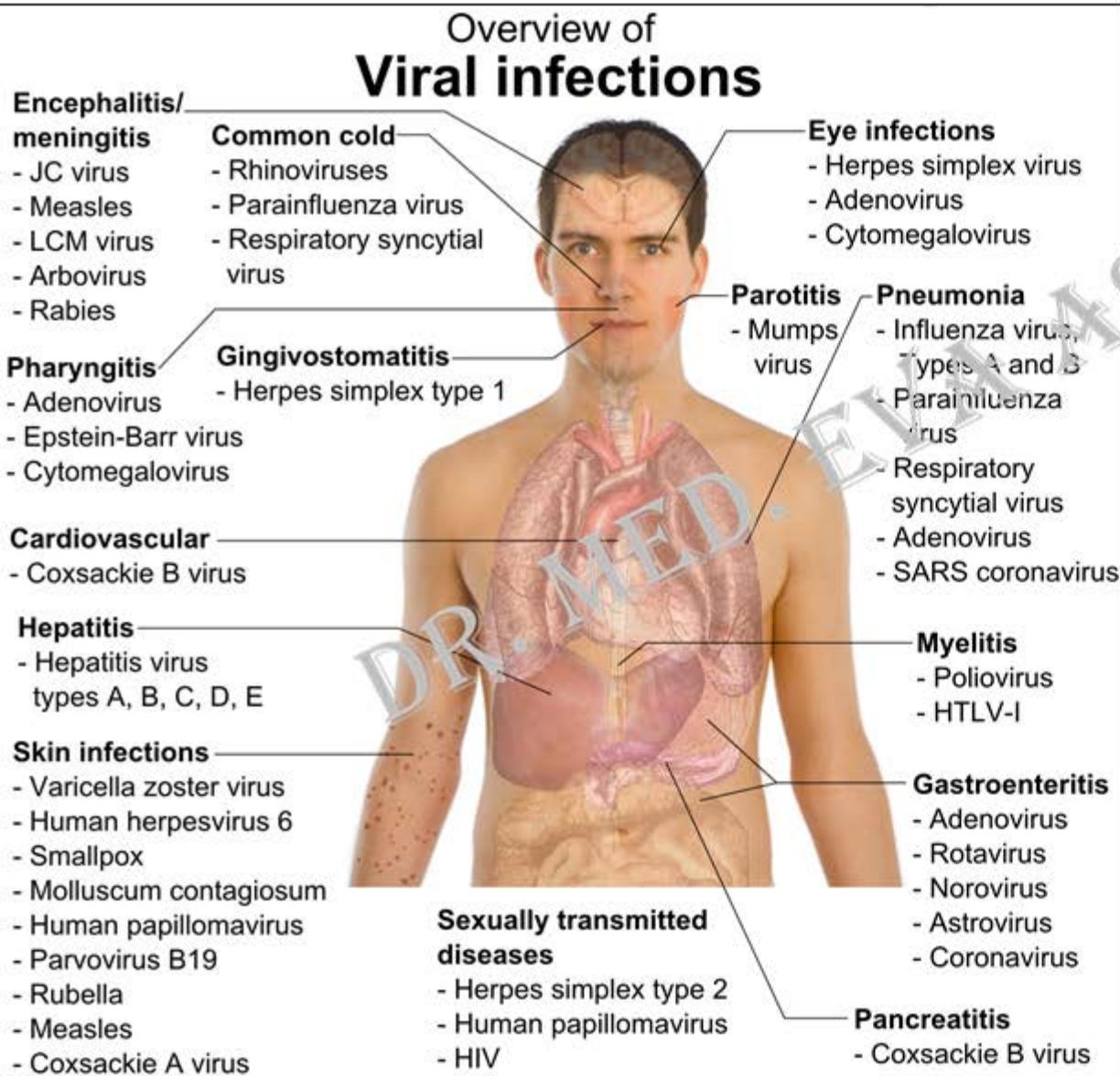
1. السبيل التنفسى (الانفلونزا)، الغشاء المخاطى الفموي HSV₁، المتحمة
2. السبيل الهضمى: الفيروسات المقاومة (روتا، شلل، HAV، HEV)
3. السبيل البولى التناسلى: موضعية: HSV₂، جهازية: HIV، HBV
4. الجلد: HPV المسبب للثآليل، فيروسات تدخل الدم عبر وخذ الجلد
بإير ملوثة (HBV; HCV; HDV; HIV) أو
لدع حشرات (Arboviruses) أو
عض حيوان مصاب (الكلب)



5. المشيمة: CMV وفيروس الحصبة الألمانية

6. نقل الأعضاء: CMV

طرق الانتشار في العضوية



عبر المف، الدم، نادراً
الأعصاب ←
الأعضاء المستهدفة:

الجلد (مباشرة أو عبر الدم:
حليمومات أو حويصلات..)

الجملة العصبية المركزية:
فيروس الكلب

الكبد: فيروسات التهاب الكبد
والحمى الصفراء

الدم: فيروس الإيدز

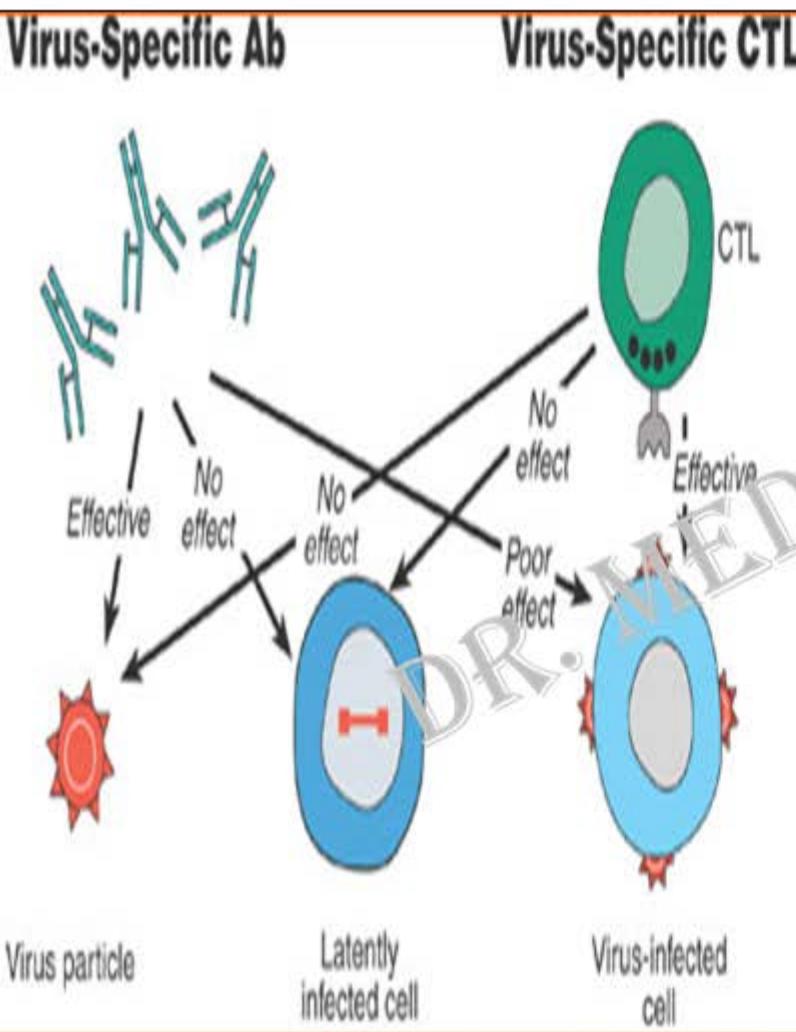
نسج أخرى: كإصابة فيروس
النكاف للغدد اللعابية

التبذلات المرضية الخلوية الناجمة عن الفيروسات

- **موت الخلية بالتلف والانحلال** (سريع مباشر أو بطيء لامباشر أو بالية مناعية...)
- **تدور الخلايا:** تجمعات كامدة متGANسة أو متحوصلة الهيولى، غير واضحة حدود النواة
- **تشكل خلايا عرطلة متعددة النوى:** تنتهي بالموت الخلوي
- **المشتملات:** في النواة أو الهيولى أو كليهما. نعامة جداً
- **استحالة خبيثة في خ المخموقة:** تكاثر خبيث لـ خ م
- **استمرار الخمج دون موت الخلية:** خ سليمة، كمون مجين الفيروس في خ م

الاستجابة المناعية تجاه الفيروسات

سيف ذو حدين !!



قد تكون موجة مستضدات فيروسية أو على سطح خ المصابة

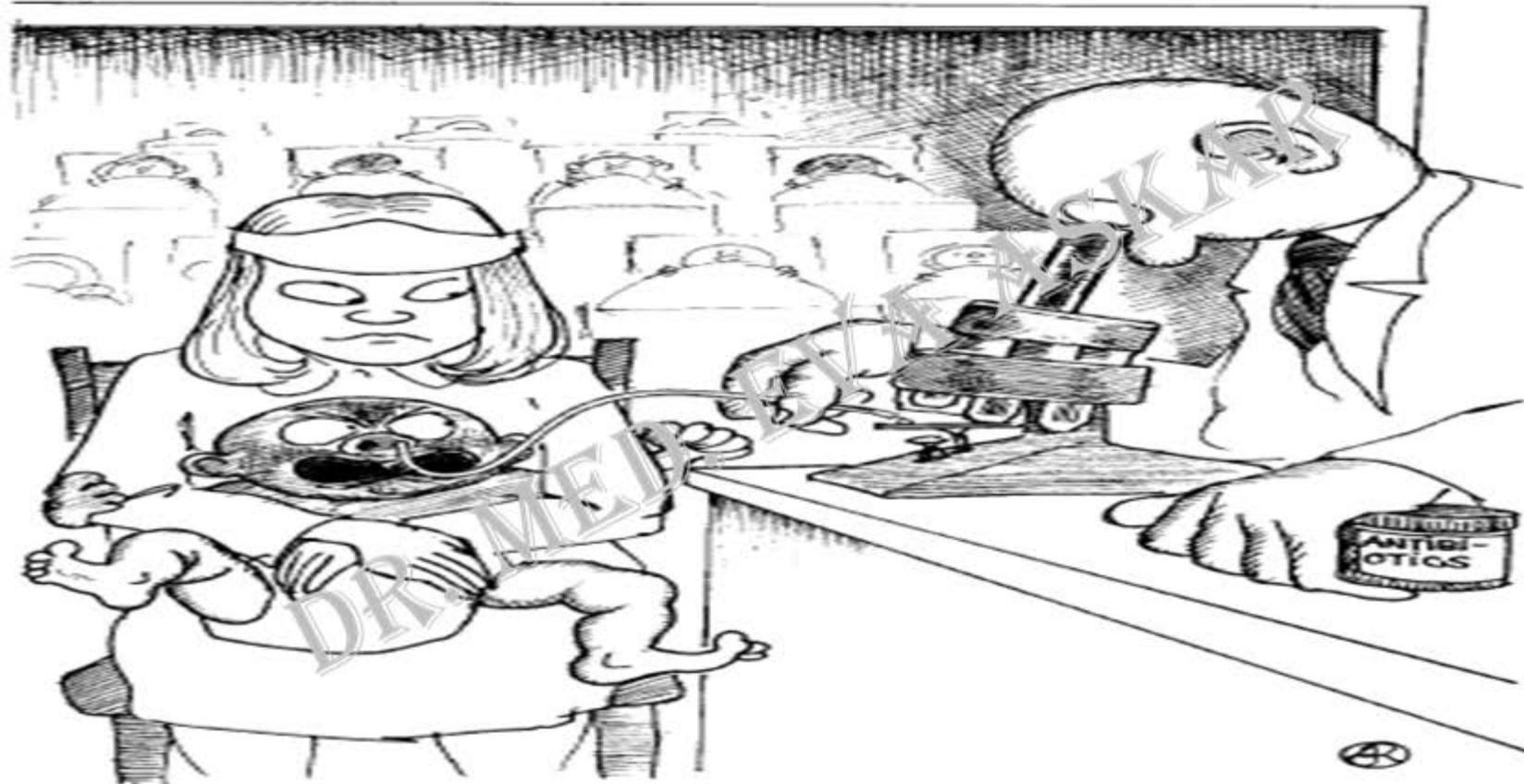
المناعة الخلوية: ارتشاح بروبيديات النوى & خ ل، Th حل الخلايا المخموجة وتنشئ السيتوكينات والانترفيرون الموقف للتنفس (تسبب أعراضًا جهازية)

المناعة الخلاطية: أضداد معدلة موجة ضد بروتينات الفيروس تمنع التصاقه بالمستقبلات. قد تفعل معقدات (ضد-مستضد) المتممة فتحدث أذية نسيجية

الأشكال السريرية للأخماق الفيروسية

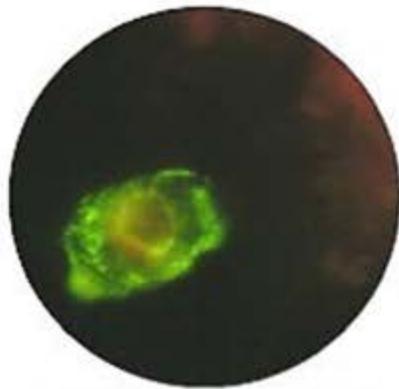
1. **فتره الحضانة:** من دخول الفيروس حتى ظهور الأعراض
 2. **البوادر:** أعراض عامة لا نوعية
 3. **الخمج الفيروسي.** سريري أو تحت سريري، حاد أو مزمن،
موضعي: حضانته والمناعة التي يتركها قصيرة الأمد، لا تفiris دم،
الدور الأساسي فيه ل IgA
- جهازي:** عكس السابق، يفيد إعطاء الغاما غالوبوأين المخالطي للمريض
- **ال الخمج المزمن المستمر:** الفيروس موجود دون أعراض
 - **ال الخمج الكامن:** يعاد تفعيل الفيروس بشكل متقطع
 - **ال الخمج البطيء:** حضانته أشهر أو سنوات (إيدز، بريونات)

تشخيص الأخماج الفيروسية

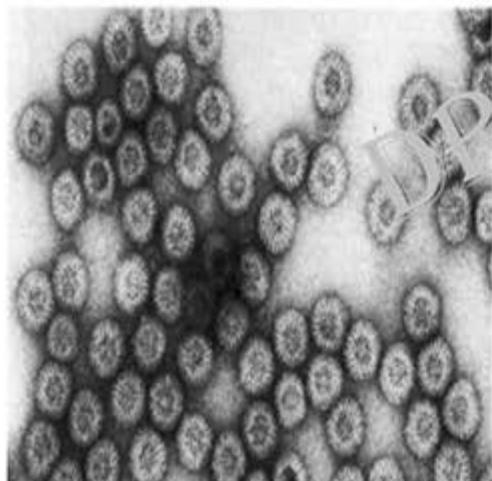


RAPID DIAGNOSIS LEADS TO CORRECT MANAGEMENT

تشخيص الأ xmax; الفيروسية



فيروس الحلا بالتألق الومضاني



الفيروسات بالمجهر الإلكتروني

1. الكشف المباشر عن الفيروس أو مستضداته أو

حمضه النووي باستخدام: م الضوئي، م الإلكتروني، م الإلكتروني المذاعي، م ذو الومضان المناعي، المقاييس المناعية ذات الطور الصارب، تهجين الحمض النووي، PCR الذي بدأ يطغى على كافة التكتيكات الأخرى

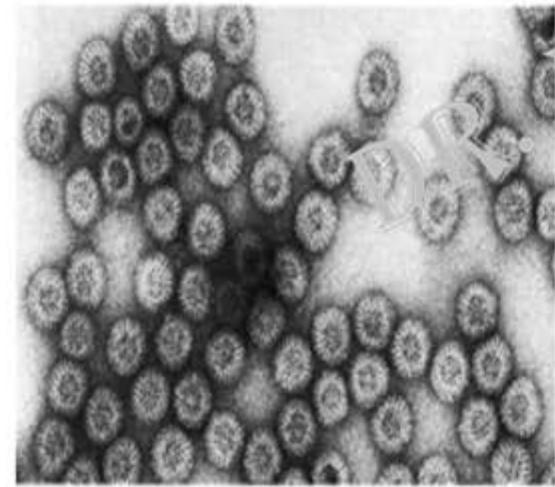
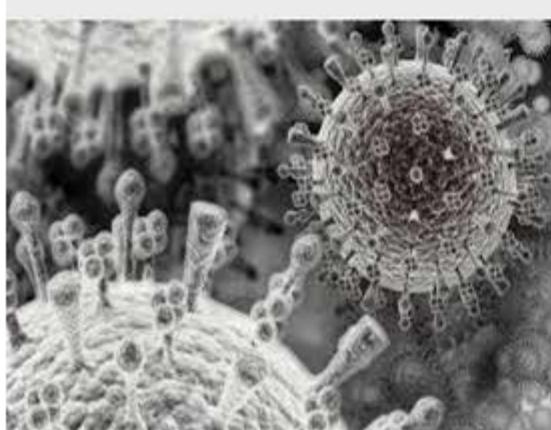
2. عزل الفيروسات بزرعها على جنين بيض الدجاج مثلاً

3. الكشف غير المباشر (التشخيص المصلي): اختبار تعديل الفيروس، تثبيت المتممة، نهي التراص الدموي، التألق المناعي، المقاييس المناعية

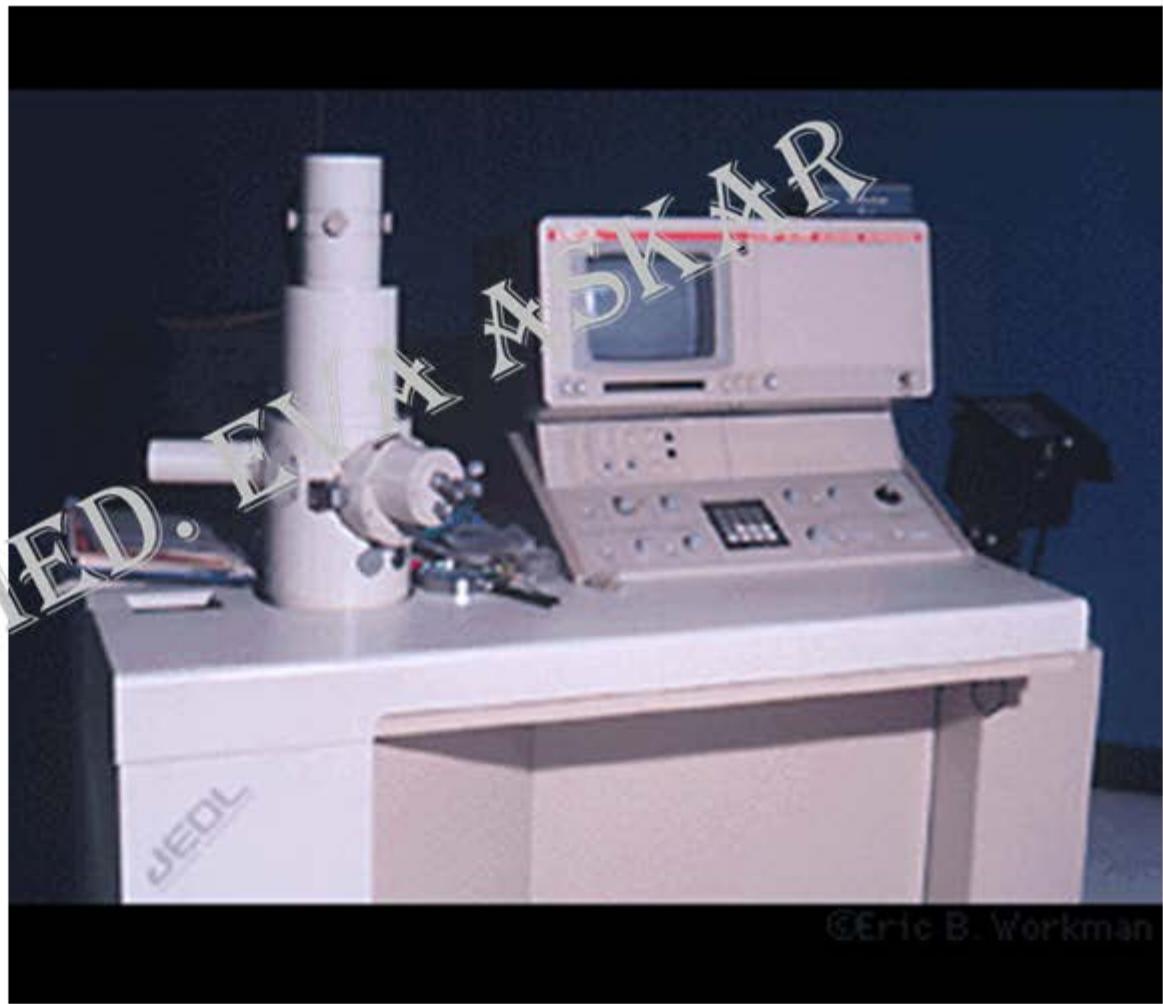
4. الاختبارات الجلدية: الكشف عن الاستجابة المناعية

الخلوية

تشخيص الأخماج الفيروسية



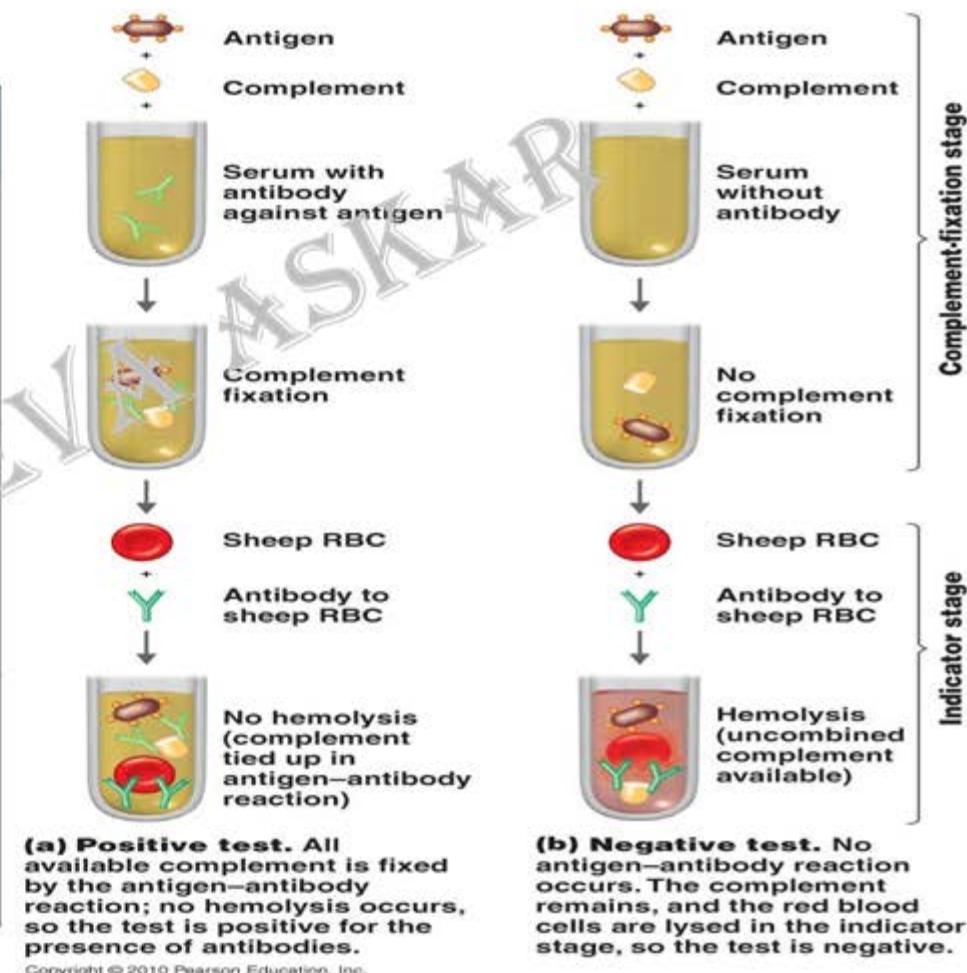
الفيروسات بالمجهر الالكتروني



Dr. Eva Askar

تشخيص الأخماج الفيروسية

Components	Interaction	Microtiter Results
RBCs		No Reaction
Virus RBCs		Hemagglutination
Virus Antibody + RBCs		Hemagglutination Inhibition



التراس ونهي التراس الدموي

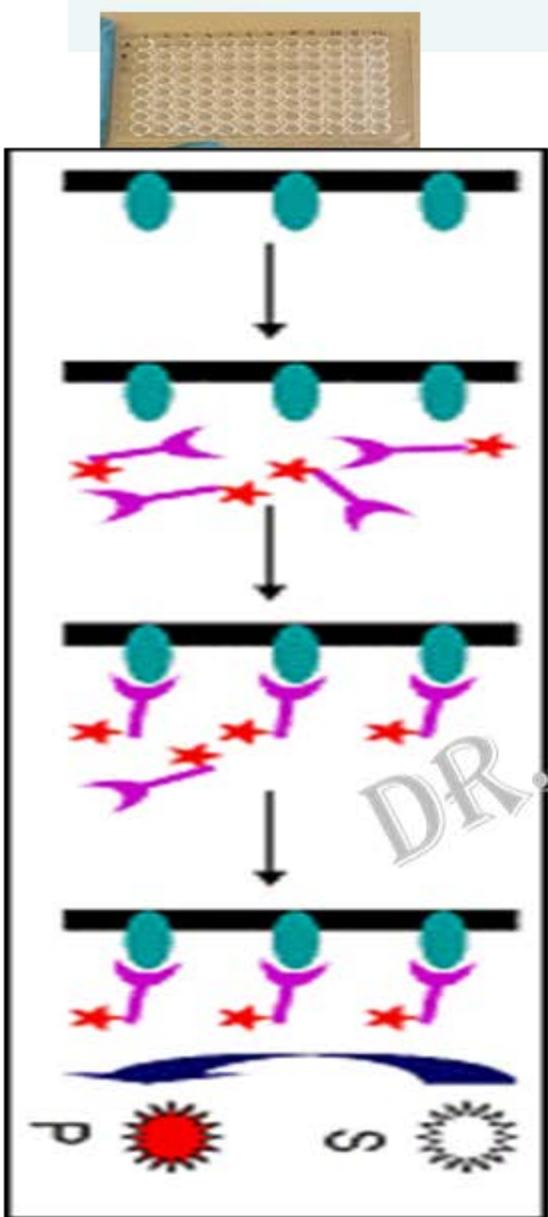
Dr. Eva Askar

اختبار تثبيت المتممة

22

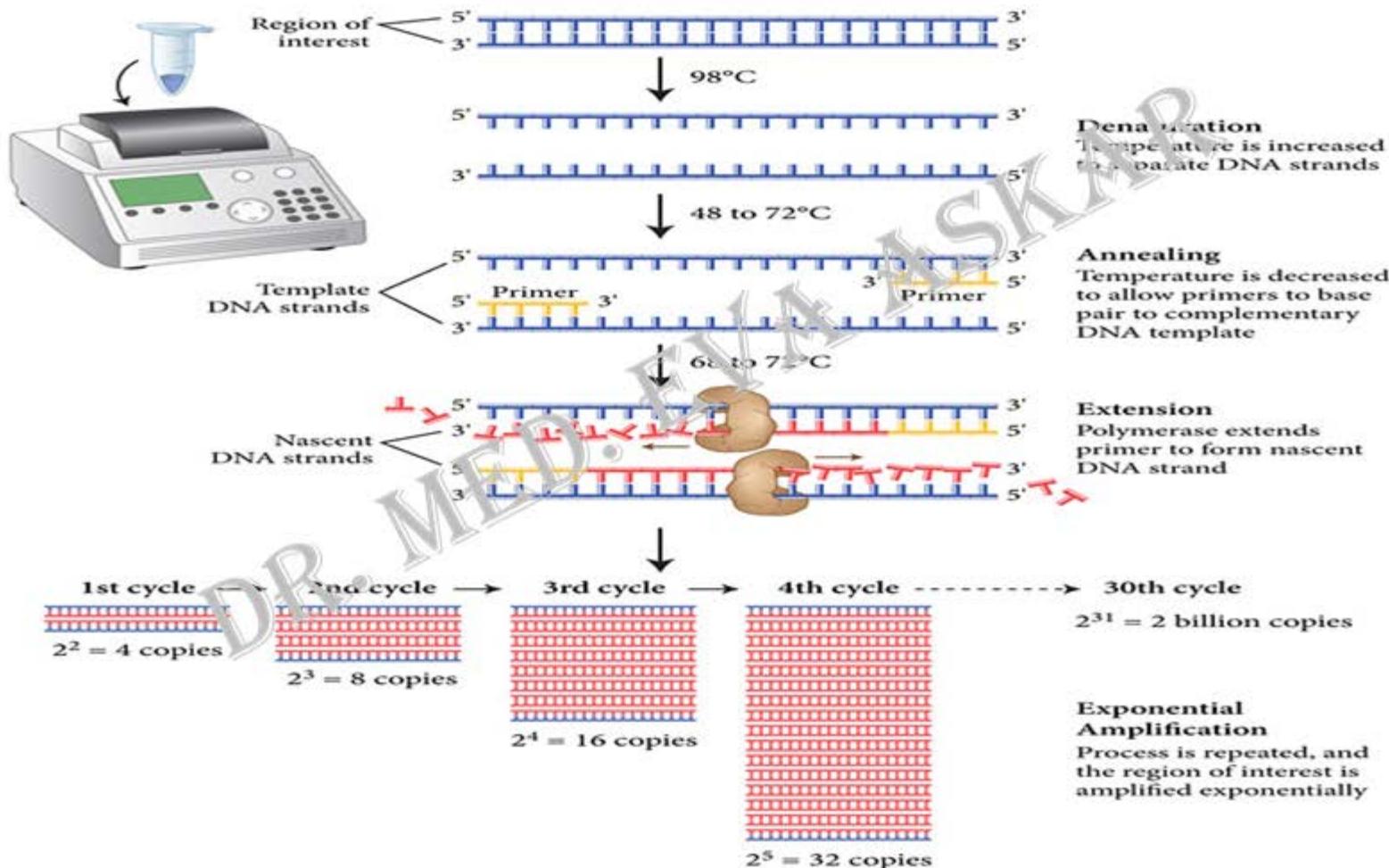
المقاييس المعاية الأنزيمية المباشرة

Direct ELISA



- 1- يمدد **المستضد المجهول** في دارئة ويضاف إلى الطور الصلب (أبار صفيحة خاصة).
- 2- تحضن الصفيحة انتراً محددة في درجة حرارة محددة.
- 3- تغسل لفصل المستضادات الحرة عن المرتبطة حيث تزال المستضادات غير الممتزة.
- 4- تضاف **الأضداد المرتبطة بالإنزيم**، وهي مرجحة بشكل نوعي إلى المواقع المستضدية للمستضد المرتبط على الدور الصلب، وأثناء الحضن ترتبط الأضداد مع المستضادات.
- 5- يجرى غسل بسيط للتخلص من الأضداد غير المرتبطة والمعقد الباقي على الصفيحة هو مستضد مرتبط مع ضد نوعي موسوم بإنزيم.
- 6- إضافة **ركازة ملائمة أو ركازة حامل لون** مما يؤدي إلى تطور تفاعل لوني يحفزه الإنزيم. ثم يقاس اللون باستخدام مقياس ضوئي في موجة طولها ملائم للون الناتج .

Polymirase Chain Reaction



معالجة الأ xmax; الفيروسية

الانترفيرونات: وسيلة دفاع مبكرة (خلال 48 سا)، ذات تأثير لأنواعي بعد دخول النتروس للخلايا، فهي غликوبروتينات تنتجهما بعض الخلايا بعد تحريضها بالفيروسات مثلاً

يمungan نرجمة RNAm

أنواعها:

- (WBCs) α
- (Fibroblast) β
- (Lymphocytes) γ

حالياً يستخدم انترفيرون بشري محضر لعلاج HBV و HCV

الأدوية المضادة للفيروسات



مماضيات النكليوزيدات:

Acyclovir للفيروسات الـ HSV

Gancyclovir لعلاج CMV

Ribavirin لعلاج HBV

AZT Azidothymidine HIV

Lamivudine لعلاج HIV و HBV

مماضيات النكليوتيدات: Cidofovir لعلاج الحلا

مثبطات أنزيم RT غير النكليوزيدية: Nivirapine

مثبطات البروتياز: Sanquinavir, Ritonavir, Indinavir

أمينات صناعية: أمانتادين، ريمانتادين للأنسفونزا A، Tamiflu للوقاية منها

Foscarent للحلا

مضادات الفيروسات حسب الفيروس الهدف

Classification of antiviral drugs according to their therapeutic uses

- **Anti-herpes virus agents**

Acyclovir, Famcyclovir, Gancyclovir, Idoxuridine, Foscarnet, Fomivirsen, Pencyclovir, Trifluridine, Tromantadine, Valacyclovir, Valgancyclovir, Vidarabine, Cidofovir, Docosanol

- **Anti-influenza Agents**

Amantadine, Oseltamivir, Peramivir, Rimantadine, Zanamivir

- **Other antiviral agents**

Fomivirsen, Enfuvirtide, Imiquimod, Interferon, Ribavirin, Viramidine

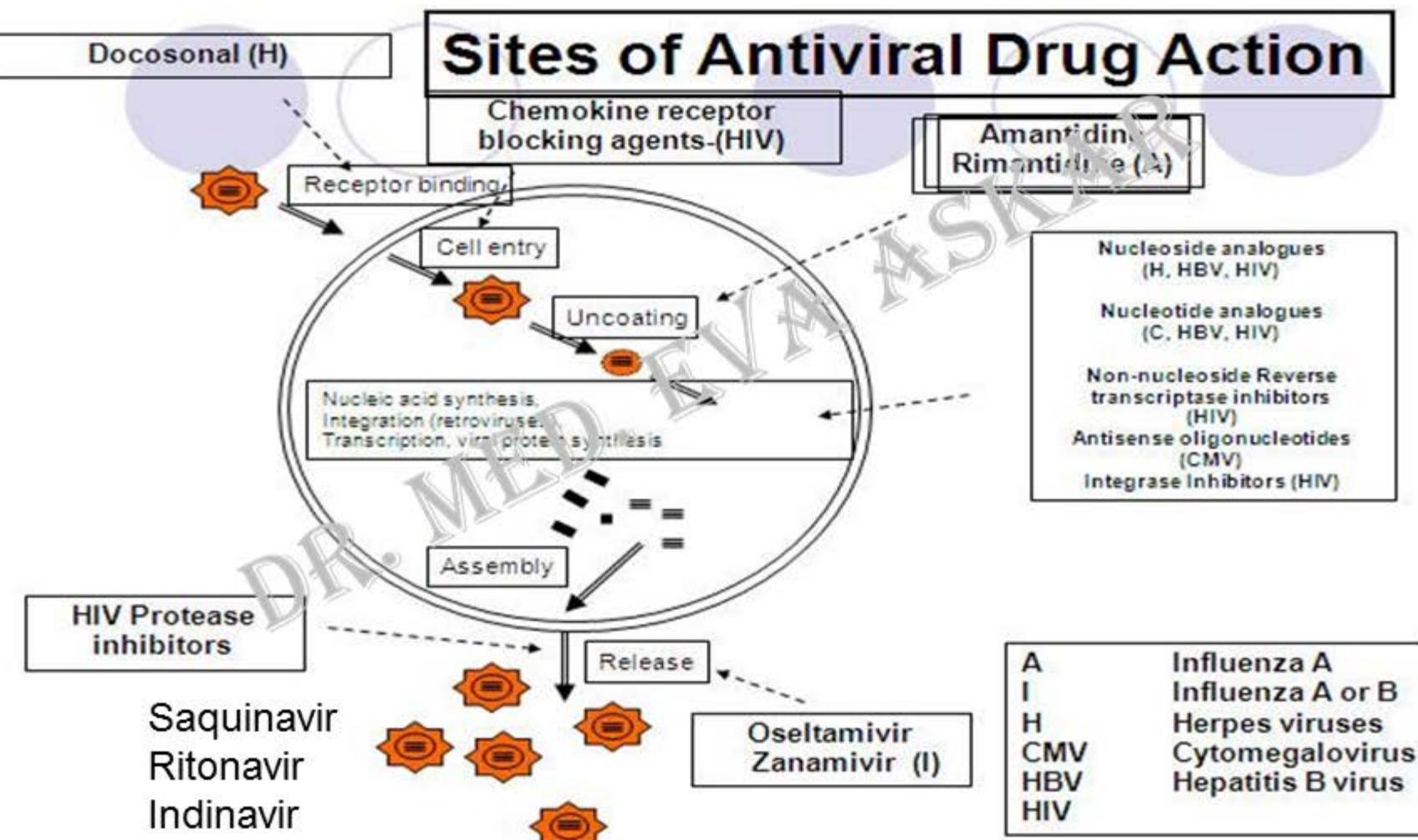
- **Antiretroviral Agents**

➤ **NRTIs:** Zidovudine, Didanosine, Stavudine, Zalcitabine, Lamivudine, Abacavir, Tenofovir

➤ **NNRTIs:** Nevirapine, Efavirenz, Delavirdine

➤ **Protease Inhibitors:** Saquinavir, Indinavir, Atazanavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Tipranavir

مضادات الفيروسات حسب آلية العمل



الوقاية من الأ xmax; الفيروسية

التمثيل الفاعل:

اللقاحات المقاومة: وحدات فيروسية كاملة معالجة بالفوريمالين مثلا. آمنة للحوامل ومفعولها المناعي، تترك مناعة خلطية قصيرة، لا تحرض مناعة موضعية ولا خلوية (سالا،)

اللقاحات الحية المضيفة: فيروستات مكررة الزرع أو سلالات ضعيفة. محاسنها عكس ساقتها لكنها تتلف بالحرارة (حرارة الغرفة لمدة طويلة)، وقد تشتد فواعتها فتتسبب مرضًا (سابين)

**مستضدات فيروسية محضرة (HBV)، بيتيدات صناعية، DNA معرى،
مشابهات المستضدات الفيروسية**

التمثيل المنفعل: مصطلح تحوي أضدادا نوعية تعطي مناعة سريعة لكن قصيرة الأمد بعد التعرض لفيروس الكلب و HBV