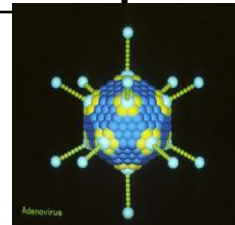
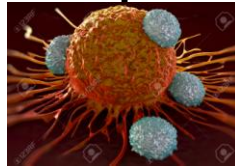
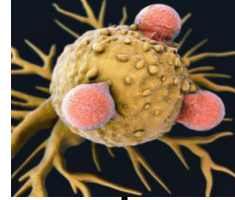


## ■ ■ الفصل الرابع عشر الفيروسات والتطور

### مقدمة عن التطور:

يقول عالم الوراثة المعروف تيودور سيلاس دوزافسكي «لا معني لأي شيء في علم الأحياء إلا في ضوء التطور». والتطور في رأي «سبنسر» هو دلالة علي فكرتين تسييران جنباً الي جنب، هما التباين والتكامل، بمعني أن الحياة تجري بالتباين والتخصص الوظيفي، والانتقال من التشابه التخصص ومن العزلة أو من الفوضي إلي النظام. ونظرية التطور التي نادي بها دارون، هي نظرية لعمليات تراكمية بطيئة جداً وتتم في آلاف أو ملايين السنين، وعملية الانتخاب الطبيعي، يقول عنها بعض العلماء أنها لا تخطط للنتائج، وليس لها هدف مرئي، إلا أن نتائجه



تعطينا إنطباعاً مؤكداً علي وجود المصمم والمخطط (وهو الله الخالق سبحانه وتعالى). أما ريتشارد دوكينز فيقول في كتابه «الجديد في الانتخاب الطبيعي بيولوجياً» أن هناك خلط مستفز بين الانتخاب الطبيعي والعشوائية، فالطفرة عشوائية، أما الانتخاب الطبيعي فهو علي العكس تماماً من كالعشوائية، كما أن التسلسل الكلي للخطوات

التراكمية للتطور التدريجي يتكون من أي شيء إلا أن يكون عملية من الصدفة، وذلك عندما نأخذ في الإعتبار تركيب المنتج النهائي بالنسبة لنقطة الإبتداء الأصلية، حيث أن العملية التراكمية يسوقها البقاء الهادف.

وعملية الغرلة والإنتقاء، هي عملية تؤدي إلي فرز لا عشوائي، لذا فهي مفيدة للتطور، كما أن الانتخاب سواء في خطوة واحدة أو بصورة تراكمية عن طريق الفرز المتكرر والذي يبدأ من حيث إنتهي السلف، يؤدي إلي ما يسمي بالتنظيم الحيوي. كما ان كل جيل من «التوالد» الانتخابي للأجيال اللاحقة-الخلف-التي خضعت لحدوث طفرات، لا يكون الحكم عليها بحسب مشابقتها لهدف «مثالي بعيد»، حيث أن التطور ليس له هدف علي المدى الطويل، ولا حتي كمال نهائي يعمل كمعيار للإنتخاب، لأن معيار الانتخاب في الحياة الواقعية دائماً قصير المدى، أما مجرد البقاء-النجاح في التكاثر-فيعني تمرير الجينات عبر الأجيال مع إحتمال لحدوث الطفرات، في ظل مقدرة الانتخاب التراكمي علي إحداث تنوع مستمر، لا ينتهي من أنواع متشابهة **quasispecies**.

هذا وتعتبر المتتاليات سريعة التطور تفيد فائدة كبري في تقدير مدى إنتساب السلف، ومن ثم في التصنيف التطوريز

هذا وتعتبر خاصية القدرة علي النسخ الذاتي كما يقول «ريتشارد دوكينز» هي المقوم الأساسي للإنتخاب التراكمي، والتي بدأت أولاً بالحامض النووي **RNA**

ثم DNA، كما أن الانتخاب الطبيعي يقوم بتقبل تباينات محددة جديدة ناتجة من عملية التطفر، في الوقت ذاته يرفض غيرها، وتؤثر في مفهومنا تلك التأثيرات الفرزية وتجعلنا لا نري إلا السلالات الناتجة، والحقيقة أن الانتخاب الطبيعي مشغول بأغلبه بمنع التغير التطوري بدلاً من أن يدفعه، بمعنى أنه ليس عملية تدميرية محضة، وإنما هو يستطيع البناء أيضاً، وما يتطلبه في الإنسان والذي يمكن تقديره بخمسة ملايين جيل، بحيث يحدث خطأ في نسخ ١٪ من القواعد النيتروجينية في جينومه والذي يتم في غياب الانتخاب الطبيعي، يحدث بالنسبة للفيروسات خلال ساعات معدودة، وذلك لأن الفيروسات تتضاعف وتكمل دورة تضاعفها في ساعات محدودة مع حدوث التطفر بصورة كبيرة، ومن ثم تنوع السلالات الفيروسية variants بصورة هائلة مقارنة بالإنسان.

ويضيف «دوكينز» أن أبسط مثال لنظام يولد اللاعشوائية بصورة أوتوماتيكية هو «الثقب».. والذي يعني أنه لو أننا بدأنا بمجموعة عشوائية من الأشياء توضع فوق الثقب، ثم تهزها وتدفعها قوة ما عشوائياً، فإنه بعد فترة ستنتهي الأشياء فوق الثقب-الأصغر حجماً منه- وتحت الثقب-الأشياء الأكبر حجماً منه، في صورة فرز لا عشوائي..... والغربة علي هذا المستوي من البساطة هي في حد ذاتها غير كافية لأن تفسر المقادير الهائلة من النظام اللاعشوائي والذي نراه في الأشياء الحية... لذلك فمن الواضح أن الغربة البسيطة، بذاتها، لا تقترب أدنى إقتراب من ان تكون قادرة علي توليد مقدار النظام الموجود في شيء حي. لأن الغربة عنصر ضروري في توليد النظام الحي، لكنها أبعد كثيراً من ان تكون كل القصة، لذا فهناك فارق بين الانتخاب «بخطوة واحدة»، والانتخاب «التراكمي». فالغرابيل البسيطة تعتبر كلها أمثلة علي الانتخاب «بخطوة واحدة»، بينما التنظيم الحي هو نتاج الانتخاب التراكمي. الفارق بينهما هو في أن الانتخاب بخطوة واحدة، والتي تنتخب أو تفرز-أي كيان- يتم فرزها مرة واحدة ونهائية، أما الكيانات نتيجة الانتخاب التراكمي «تتكاثر» أو بطريقة أخرى، تخضع لعملية غربة، والتي يخضع نتاج الغربة الاولي إلي ان يتم تسليمها إلي عملية غربة تالية، وهي بدورها

إلى أخري... وهلم جرا. ومن ثم تتعرض الكيانات إلى الإنتخاب بالفرز عبر «أجيال» كثيرة في تعاقب.... والمنتج النهائي لجيل الإنتخاب التالي، وهكذا دواليك ولأجيال عديدة.... لذلك فإن المصادفة في الداروينية تعتبر عنصر ضئيل، وان أهم عنصر لتلك الوصفة الداروينية هو الإنتخاب التراكمي والذي هو في جوهره «لا عشوائي».

### الناسخات والعشائر الفيروسية:

تعمل الناسخات **transcripts** كقالب، ومن ثم تصنع نسخة أخري من ذات القالب، ثم تفصل النسخة الثانية وتعمل بدورها كقالب لصالح نفسها، فإذا كان لدينا «عشيرة **population**» متنامية من الناسخات، هذه العشيرة لن تنمو إلى مالا نهاية بسبب محدودية المواد الخام التي تعتمد عليها الناسخات-اللبنات أو القواعد النيتروجينية- في عملية النسخ، كما أنه أحياناً لا يتم النسخ بشكل متقن، بمعنى حدوث أخطاء، والتي تكون كبيرة في حالة **RNA** مقارنة بالأخطاء القليلة في حالة **DNA**، وذلك بسبب وجود نظم التصحيح **proof-reading** عند نسخ **DNA** والتي تغيب في **RNA**، وإذا كانت معظم النسخ الخطأ ينتج عنها فيما يحتمل التقليل من فعالية وكفاءة عملية النسخ، أو فقدان تام لخاصية النسخ الذاتي، لذا فإن القليل فقط منها قد يثبت كفاءة فعلية أكثر في النهاية بما يعني أنها تكون أفضل في نسخ ذاتها النسخة الأصل التي نسختها.

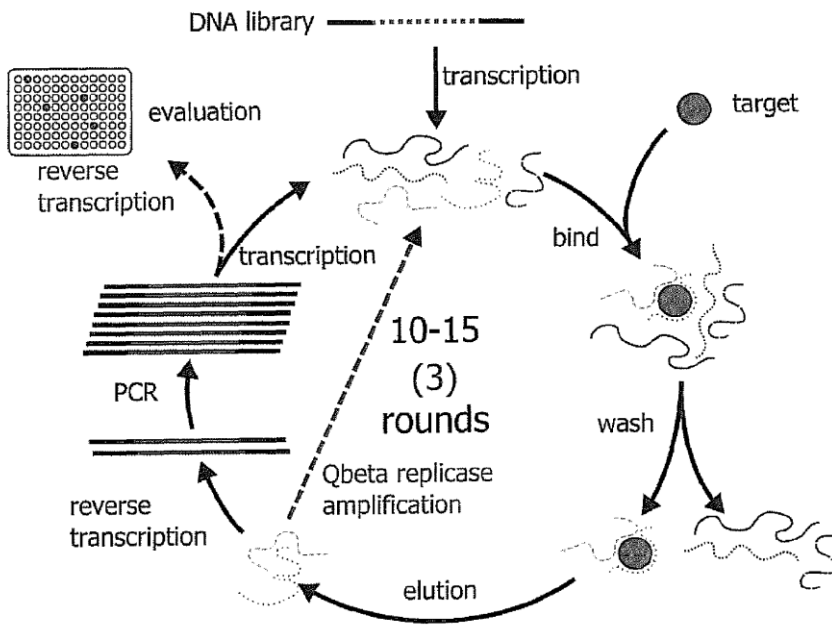
تعتمد الفترة الزمنية التي تمضي كي تتحقق تلك القدرة والأفضلية في الأجيال اللاحقة في قدرتها علي نسخ ذاتها علي أو تتأثر كما يسميها «دوكينز» بخاصية «لزوجة القالب» في الأصل السابق أو القديم، حيث إفترض العالم «دوكينز» أنه في عشيرة ما توجد ناسخات متباينة، وذلك بسبب حدوث اخطاء في عمليات النسخ القديمة، والتي ترجع إلى أسلافها في القديم، ولما أنه قد إتفق علي أن بعض

المتباينات **variants** تكون اكثر «لزوجة» من غيرها، فإن المتباينة الأكثر لزوجة سوف تحتفظ بكل نسخة جديدة لفترة زمنية هي في المتوسط تزيد عن ساعة واحدة قبل أن تنطلق النسخة الجديدة لتتحرر نهائياً، وتكرر تلك العملية من جديد، بينما في المتباينة الأقل «لزوجة» سوف تطلق كل نسخة جديدة خلال جزء من الثانية من تكونها، بما يعني أن الإنتاج المنطقي في المتباينة الأكثر لزوجة سوف تكون هي الأقل عدداً بالعشيرة، بينما المتباينة غير اللزجة فسيزداد عدد أفرادها ونوعها بمعدل يزيد آلاف المرات عن المعدل الذي تتكون به نسخ المتباينات اللزجة، أما في حالة المتباينات «المتوسطة اللزوجة» فسوف يكون لها معدلات وسط للتكاثر، أي أن إتجاه التطور سوف يحابي أو في صف المتباينات ذات اللزوجة الأقل.

يضيف «دوكينز» أنه بالإمكان صنع ما يشبه نموذج للتطور من خلال إنتخاب طبيعي بدائي يتم عمله في إنبوبة إختبار، علي سبيل المثال، يوجد فيروس بكتريا «باكثيريوفاج» يسمى **Q-beta**، يعيش متطفلاً علي بكتريا الأمعاء والتي تسمى «إيشيريشيا كولي *Escherichia coli*»، هذا الفيروس يحمل جينوم-حامض نووي-عبارة عن **RNA**، والذي يتناسخ في خلية البكتريا بنفس الطريقة التي يتناسخ بها **DNA**، بحيث يتم تجميع جزيئات البروتينات حسب الشفرات التي يحملها **RNA**، وتلك النسخ التنفيذية التي تحمل خطط قد طبعت عن أصل هو **DNA**، وذلك في مستودع محفوظات الخلية، لذا فإنه من الممكن-نظرياً- طبع نسخ من **RNA** من نسخ-أصل-أخري من **RNA**، بمساعدة إنزيم يسمى **RNA- dependant RNA polymerase**، ولما كانت البكتريا في العموم لا تحمل أو تستخدم هذا الإنزيم، فإن جينوم فيروس البكتريا **Q-beta-RNA**، يحمل بالتأكيد شفرة نسخ ذلك الإنزيم-الجزئي الشيطاني-لأنه يقوم بدور غاية في الأهمية في بداية عملية تضاعف ذلك الفيروس وهو بداخل الخلية البكتيرية، ولولاها لما إستطاع الفيروس أن يتضاعف ومن ثم يسيطر علي مجريات الأمور لحسابه داخل البكتريا، والتي في نهاية دورته يتسبب في إنفجار الخلية البكتيرية، لتخرج أعداد من

فيروسات البكتريا-الفاجات- في صورة نسل جديد، أو بمعنى آخر فإن الخلية البكتيرية كانت تبدو كما لو أنها تصرخ طالبة من الفاج أن يصيبها ويسطوع عليها، ومن ثم يقتلها (شكل ٨٧).

Fig. 1



شكل (٨٧) يبين طريقة نسخ فيروس Q-beta والتطور

### جينوم الفيروس والطفرات:

ولما كان جينوم الفيروس-المخطط الأزرق **blue print**-والإنزيم النساخ ترانسكربتاز أو «**transcriptase**» عبارة عن جزيئات، ومن ثم يمكن عزلهما وتنقيتهما وكذلك حفظهما في أوعية خاصة تسمى إيبندورف **epindorf**، وهذا ما قام به العالم «شبيجلمان **Spiegelman** وزملاءه» في أمريكا خلال ستينات القرن الماضي، حيث قاموا بمزج جزيئات من جينوم الفاج والإنزيم معاً في محلول مناسب بإنوبة إختبار، فقد لاحظ شبيجلمان وزملاءه حدوث شيء عجيب وخلاب داخل إنوبة الإختبار، حيث عملت جزيئات جينوم الفاج **RNA** كقالب **template** لنسخ نفسها بمساعدة إنزيم البوليميراز الموجود بالإنوبة وفي وجود وحدات من القواعد النيتروجينية-نيوكليوتيدات-كمواد خام، تماماً مثلما حدث أو يحدث في الخلية البكتيرية الحية. لذا فكر شبيجلمان وزملاءه في أن تلك النتيجة أن ما هي إلا خطوة واحدة تجعل من الوصول للإنتخاب الطبيعي والتطور في المعمل أمراً محققاً، وما علي الباحث سوي أن يضع سلسلة طويلة من الأنابيب التي تحتوي نفس المكونات السابقة، بحيث تحتوي كل إنوبة علي المخطط الزرقاء أو الجينوم والذي يعمل كقالب، بحيث يقوم الإنزيم بالبناء والبلمرة وفق ما يحمله الجينوم من شفرات أو بالأحرى جينات، وعند وضع جزء ضئيل من القالب نفسه في إنوبة الإختبار رقم واحد في السلسلة، فإن الإنزيم ينشط في الحال ويبدأ في العمل لنسخ كميات وفيرة من نسخ **RNA** التي تم إضافتها حديثاً وإنتشرت خلال الإنوبة، وعند نقل جزء صغير الإنوبة رقم واحد وإضافتها للإنوبة رقم ٢ والتي بدورها يتم نقل جزء منها للإنوبة رقم ٣، وهكذا.

### الأخطاء العشوائية في عملية النسخ:

أحياناً يحدث وبسبب الأخطاء العشوائية في عملية النسخ عموماً، حيث ينشأ- بسبب هذه الأخطاء-طفرة في أحد جزيئات **RNA**، والذي ينتج عن ذلك أن يختلف **RNA** النماذج إختلافاً بسيطاً عن سلفه الذي نشأ منه، فإذا كان الفيروس

الجديد الذي نتج بسبب الطفرة البسيطة قد أظهر تفوقاً تنافسياً علي سلفه القديم، بمعنى إنخفاض «لزوجته»، مما يجعل من نفسه قالباً للتناسخ بمعدل أسرع وكفاءة أعلى، الامر الذي يجعله ينتشر بأعداد كبيرة في الإنبوبة التي نشأ فيها ومتفوقاً بذلك علي القالب الأبوي له الذي نشأ منه، وعندما تتكرر تلك العملية تباعاً في الأنابيب المتتالية، ومن ثم إذا إختبرنا جزيئات **RNA** في تلك الأنابيب المتتالية، سنري ما يمكن تسميته بالتغيير التطوري، وأنواع **RNA** المتفوقة تنافسياً التي يتم إنتاجها في الأجيال الأخيرة، يمكن وضعها في أوعية وعنونتها لتستخدم مستقبلاً.

وبالمثل فإن النوع الفيروسي المسمي **V2** يتناسخ بسرعة أكبر كثيراً من **RNA** العادي والموجود في فيروس **Q-beta**، وربما يكون سبب ذلك أنه أصغر حجماً، وهو بخلاف **RNA** الذي بفيروس **Q-beta**، لا يهتم أو يبالي بكونه محتويماً علي خطط-شفرة-لصنع إنزيم البوليميراز النساخ، لأنه يضاف من الخارج عن طريق الباحثون، وقد تم إستخدام **RNA-V2** كنقطة بداية لتجربة أخرى مثيرة، قام بها العالم «لزلي أورجل» وزملاءه في كاليفورنيا، حيث تحكّموا في البيئة التي يتم فيها التجربة ومن ثم جعلوها «أكثر صعوبة أي قاسية»، حيث قاموا بإضافة سم «توكسين **toxin** يسمي بروميد الإيثيديوم **ethidium bromide**» إلي الأنابيب الإختبار، هذا التوكسين يقوم بتثبيط والحيلولة دون تكوين **RNA**، لأنه يسبب تحطيم إنزيم البوليميراز، وقد بدأ أورجل وزملاءه التجربة بإضافة تركيز صغير من التوكسين هذا، والذي عمل في البداية علي الإبطاء من سرعة بلمرة-تكوين-**RNA**، وبعد ما يقرب من 9 أجيال تكونت في الأنابيب، تم إنتخاب سلالة جديدة من **RNA** تقاوم فعل وتأثير التوكسين «بروميد الإيثيديوم»، ومن ثم أصبح بناء **RNA** عن طريق إنزيم البوليميراز يقترب من المعدل الطبيعي للنوع **V2**، أي **RNA-V2** في ظل غياب بروميد الإيثيديوم.

مرة أخرى نري أن معدل تناسخ **RNA** قد إنخفض، ولكن وبعد تكرار وعمل



عشرة نقلات أخرى في أنابيب الاختبار، كانت النتيجة أن تطورت سلالة من RNA كانت منيعة أو مقاومة لتأثير حتي التركيزات الأعلى من السم «توكسين بروميد الإيثيديوم»، بنفس الطريقة، وعند مضاعفة تركيز التوكسين مرة أخرى، تمكن «أوجل» وزملاءه من الحصول علي سلالة من RNA تستطيع أن تنسخ نفسها في وجود تركيزات عالية جداً من التوكسين-عشرة امثال-التي كان يصعب علي السلف الأصلي من RNA V2 أن تتحملها، وأطلقت عليها أسم «السلالة Immune V40» وقد إستغرق تطور V40 من V2 ما يقرب من «مائة جيل» إنتقال خلال أنابيب الاختبار، وعند قيام «أورجل» بتجارب إضافية ولم يضيف فيها إلي الأنابيب أية إنزيم، كانت النتيجة أنه وجد أن جزيئات RNA قد إستطاعت نسخ نفسها تلقائياً تحت هذه الظروف الصعبة، وإن كانت تسير ببطأ شديد، حيث أنه من المحتمل أنها تحتاج لمادة محفزة أخرى catalyst مثل عنصر الزنك، الأمر الذي يعده العلماء من الأهمية ويمثل لما كان عليه ويتم في بداية الحياة، عندما ظهرت الناسخات الاولي، لأنه لا يفترض في تلك الأثناء وجود إنزيمات في الوسط المحيط بتلك الناسخات كي تساعد في نسخ نفسها، فيفترض العلماء أنه من الأسهل إفتراض وجود عنصر الزنك في ذلك الوقت.

### التجربة المكملة لنتائج شبيجلمان :

قام عالم ألماني وهو «مانفريد إيجن» وفريق بحثه بإجراء تجربة مكملة لما سبق، بحثاً عن «أصل الحياة»، فقد قاموا بإجراء تجربتهم خلال أنابيب الاختبار، تلك الأنابيب إحتوت علي إنزيم النساخ «ترانسكربتاز transcriptase» ومعها وحدات البناء وهي نيوكليوتيدات، دون إضافة RNA، كقالب، ومع ذلك فقد حصل «مانفريد» وزملاءه علي جزيء متطور وكبير من RNA في إنبوبة الإختبار، هذا الجزيء من RNA الجديد إستطاع نسخ نفسه، وبتكرار عملية النسخ تلك مرات ومرات حصل الباحثون علي نسخة أكثر تطوراً، وعندما إختبروا مدي قدرة تلك النسخة الجديدة من RNA علي الإصابة-العدوي-، تبين عن طريق الفحص

الدقيق أنه لا يوجد ثمة احتمال علي أنها قادرة علي العدوي بالمرّة مصادفة، وتلك تعد نتيجة جيدة تعكس بالحسابات الإحصائية الإحتمال الضئيل أن ينشأ نفس هذا الجزيء الكبير من RNA مرتين تلقائياً، حيث أن جزيء RNA المختار **selected**، قد تم بناءه بالانتخاب التراكمي التدريجي. علماً بأن نوع RNA الذي يتكرر إنتاجه في أنابيب الإختبار في التجارب السابقة يحتوي نفس حجم وكذلك تركيب جزيئات RNA التي حصل عليها «شبيجلمان»، لكنه وبينما قام شبيجلمان بتطويرها بالإنحطاط-أو النقص **degeneration**-من RNA الأكبر والموجود طبيعياً في فيروس البكتريا **Q-beta**، لذلك فإن جزيئات RNA في مجموعة «مانفريد إيجن» قد بنت نفسها مما يكاد يكون من لا شيء.

ما سبق من دلائل ونتائج تتماشى ويتكيف بصورة جيدة مع بيئة مكونة من أنابيب إختبار قد تم تزويدها بإنزيم البوليميراز والذي تم تجهيزه مسبقاً، لذا فإنه وبالإجماع قد تم ذلك بواسطة الإختخاب التراكمي بدءاً من نقطتين تختلفان إختلافاً تاماً، حيث أن الجزيئات الأكبر من RNA في فيروس البكتريا **Q-beta**، كان الأقل تكيفاً في بيئة إنبوبة الإختبار، في المقابل فإنه كان أكثر تكيفاً في بيئة وفرتها بكتريا القولون «إيشيريشيا كولي *Escherichia coli*».

### رؤية حديثة لعلاقة الفيروسات بالتطور:

فتح علم الفيروسات الحديث نافذة علي آلية التطور، وأفضل مثال علي ذلك هو دور الفيروسات التي تحتوي جينوم RNA في التطور عن طريق الإختخاب الطبيعي، ذلك لأن التطور من خلال تلك الفيروسات يكون سريعاً، كما يمكن تتبعها في وقتها، مقارنة بما يتم من نمو وتطور في العشائر البشرية، ومن ثم تكيف تلك العشائر مع ما يصيبها من فيروسات، بحيث يسهل دراسة العشائر الفيروسية **viral populations** لعدة أسباب:

١- تظهر بشكل يومي عشائر فيروسية جديدة، تلك العشائر تخضع لعملية

إنتخاب وذلك بتأثير ضغط التطور، والذي يحدث للعشائر البشرية العائل، من خلال تأثير مزدوج، فالفيروسات تعمل علي تطوير البشر-فيما تحدثه فيها من تأثيرت تجعلها تتطور رغماً عنها كي تتجنب التأثير القاتل للفيروسات، ومن ثم فإن الأقوي منها تعيش وتقاوم المرض الفيروسي، والفيروسات بدورها تتطور عن طريق التطفر كي تغلب علي العائل-بمعني أن العملية «سجال»، فتطور هنا يقابله تطور هناك. هذا وإذا لم تقدر العشائر البشرية علي مقاومة الفيروسات، فإنها تموت وتقرض.

٢- ظهور فيروسات جديدة: تظهر في حياة البشر فيروسات جديدة نتيجة لما يحدث من تطور، مثل فيروس نقص المناعة المكتسب HIV «إيدز»، وفيروس «زيكا Zika» وفيروس إيبولا Ebola.

٣- التغيرات التي تحدث لفيروس الإنفلونزا وفيروس البرد، من طفرات وظهور صفات جديدة لها كل عام، نتيجة إصابتها للإنسان، وكذلك مقاومة بعض الفيروسات للمضادات الفيروسية، ومن ثم إكتساب تلك الفيروسات المقاومة لصفات جديدة، وذلك كما يحدث لفيروس HIV، والذي يمثل أحد أشكال التطور.

العوامل تدفع drivers أو تقود لتطور الفيروسات هي:

أولاً: الأعداد الكبيرة من الأنسال-أجيال جديدة-progeny من الفيروسات

لأن الفيروسات تتضاعف بأعداد هائلة-تصل للملايين-والجدول التالي (٢) يبين أمثلة علي ذلك

فيروس الإيدز HIV	فيروس الكبد بي HBV	الفيروس في بلازما المصاب
٦ ساعات	٢٤ ساعة	فترة منتصف العمر Half-life

## السرطان والفيروسات...

نسبة الناتج من الأنسال الفيروسية يومياً العدد الكلي لجزيئات الفيروس بالدم	٥٠٪ أكثر من مائة بليون	٩٠٪ أكثر من بليون
--	---------------------------	----------------------

ثانياً: الأعداد الكبيرة من الطفرات التي تحدث للفيروسات نتيجة لتضاعفها السريع:

النتيجة التي تترتب علي ذلك وما قد يحدث لأحماسها النووية ( DNA RNA) من تغيير وتطفر مستمر، والمعروف أن التطور يحدث مع حدوث الطفرات-أي مصاحب لها، لذا فعند نسخ أي حمض نووي فيروسي يمكن ان تحدث طفرة، وبالأخص تلك الفيروسات التي تحتوي RNA، حيث يتطفر بصورة أسرع منها في DNA، وذلك لعدة أسباب منها: أن في حالة فيروسات RNA تغييب آلية ما يسمى بتصحيح القراءة عند النسخ proofreading، للإنزيم النساخ ترانسكريباز أو RNA-dependent RNA polymerase (Transcriptase)، مما ينتج عنه حدوث أخطاء كبيرة عند النسخ (بمعدل خطأ أو طفرة كل ألف-عشرة آلاف قاعدة نيتروجينية يتم بنائها في جينوم الجزيئات الفيروسية الجديدة) وذلك مقارنة بما يحدث من قلة الأخطاء في فيروسات DNA والتي لديها آلية تصحيح أخطاء النسخ (شكل ٨٨).



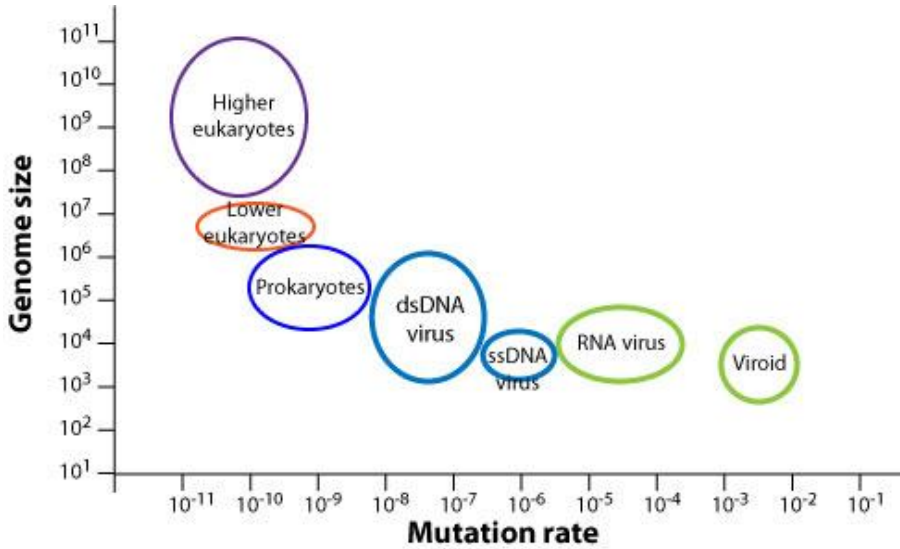
RdRP = viral RNA-dependent RNA polymerase

+ssRNA = positive (+) single strand

-ssRNA = negative (-) single-strand RNA

شكل (٨٨) يبين دور إنزيم البوليميراز الذي يعتمد علي RNA

فيروسات DNA لا تخضع لعملية التطفر بنفس المعدل في حالة فيروسات RNA، وذلك لوجود آلية تصحيح القراءة **proofreading**، كما يحدث أيضاً أن تكون النتيجة قلة التنوع في فيروسات DNA، عند مقارنتها بالتنوع الكبير الذي يحدث في فيروسات RNA (شكل ٨٩).

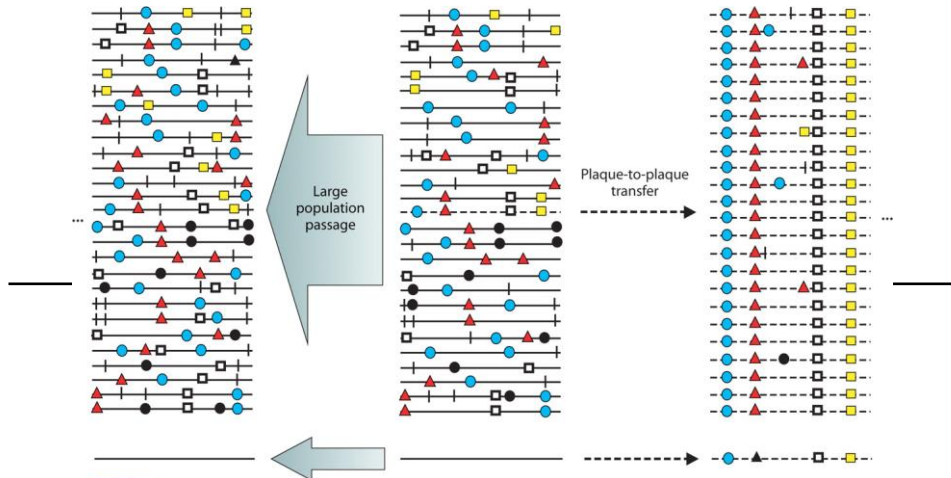


شكل (٨٩) تدرج معدل حدوث الطفرات في الكائنات جميعاً

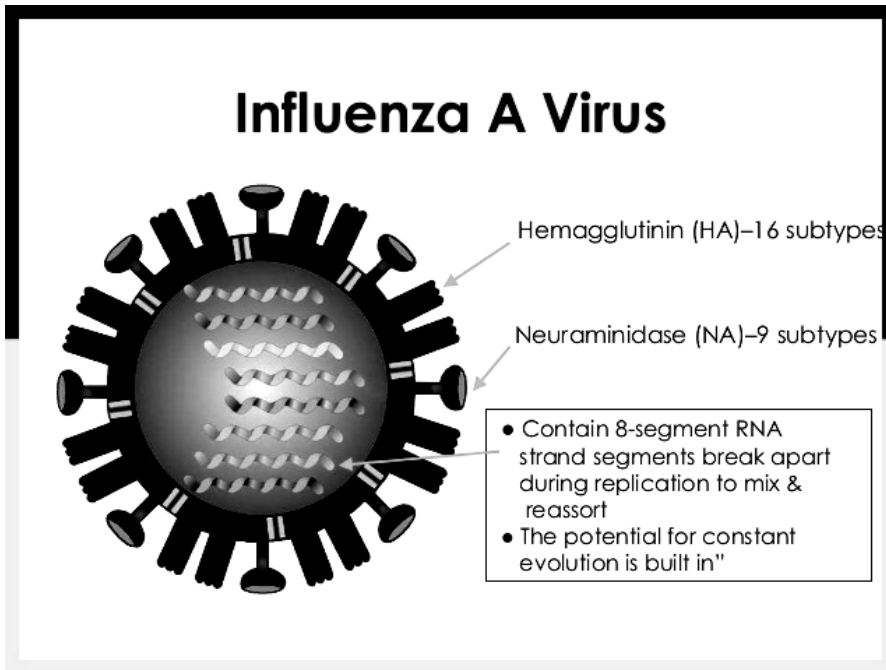
ثالثاً: تأثير مفهوم الأنواع المتشابهة Quasispecies concept

## السرطان والفيروسات...

من خلال فحص الحمض النووي لبعض فيروسات البكتريا التي تحتوي على **RNA bacteriophages**، تبين أن العشائر الفيروسية تتصف بالديناميكية المستمرة في الانتشار، فبرغم التشابه الكبير في ريلوكوناتها **replicons**، لكنها غير متماثلة **nonidentical**، هذا والمعروف أن الإصابة الفيروسية لا تحدث عن طريق جزيء فيروسي واحد، وإنما تبدأ بأعداد من الفيروس كبيرة، وبعد أن تحدث الإصابة ويتضاعف الفيروس، يخرج النسل في صورة أعداد كبيرة، والتي من خلال أعدادها تلك تكون قد خضعت لما يسمى «بضغط-قوة-الانتخاب الطبيعي» داخل العائل، بحيث تبقى وتعيش فقط الجزيئات الفيروسية التي قاومت -عن طريق التطفر- أسلحة العائل في ردع وقتل الفيروس، والتي تستطيع تلك الفيروسات أن تقوم هي أيضاً بدورها في إصابة عائل جديد، ومن ثم يحدث لها تطفر ومعه إنتخاب وهكذا. يكمن لسر حدوث تلك الظاهرة في إشتراك الأنواع المتشابهة **quasispecies** في التابع الجيني **sequence**، بحيث أنه قد تشترك مجموعات من فيروسات **RNA**، في نسبة كبيرة من تتابعاتها الجينية (شكل ٩٠)، لكن وبالرغم من ذلك، فإن كل فيروس يختلف عن الآخر، مما يدل على أن تلك الفيروسات ذات أصل واحد مشترك، وقد حدث وان تضاعف من خلال إشتراك وتداخل العشائر الفيروسية، وهذا ويدل التشابه بين الأنواع الفيروسية أيضاً على حدث بين مكونات الأحماض النووية **RNA** في العشائر الفيروسية بما يسمى بعملية «إعادة الإتحاد **recombination**» أو «التفريط **reassortment**»، خاصة إذا كان الجينوم مجزأ **segmented**، كما هو الحال في فيروس الإنفلونزا (شكل ٩١).



شكل ( ٩٠ ) يبين تطور وتشابه الأنواع الفيروسية Quasispecies



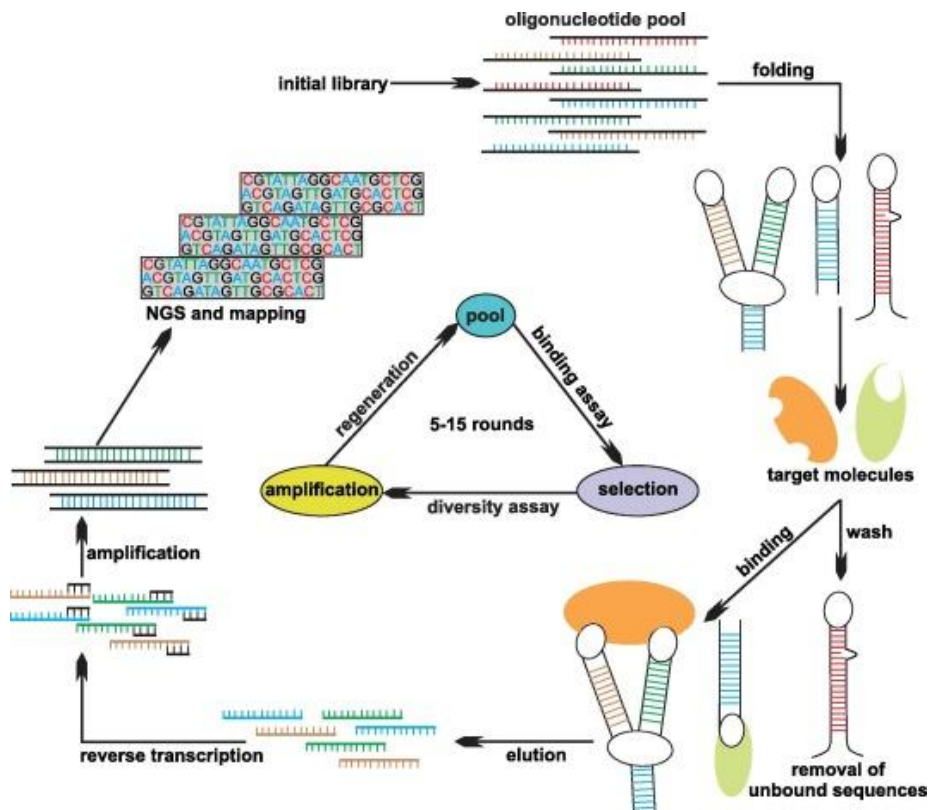
شكل (٩١) تركيب فيروس الإنفلونزا

رابعاً: الإنتخاب Selection

البقاء للأقوي، ذلك هو ما يحدث-كما يقول العلماء-داخل العشائر

## السرطان والفيروسات...

الفيروسية، بحيث تبقى وتستمر الجزيئات الفيروسية دون أن تتعرض للتحطيم ومن ثم الفناء، تلك القدرة علي مقاومة الظروف التي تحيطها، سواء من العائل أو البيئة الخارجية، والتي يفسر حدوث ذلك، هو أن الجينوم النادر والذي خضع لطفرة معينة، قد تساعده تلك الطفرة علي البقاء، وهذا ما يسمى بالانتخاب، وسوف تستمر تلك الطفرة التي حدثت بالسلالة النادرة، ومن ثم سوف تتوارثها الأجيال، بينما الطفرات التي لم تخضع لعملية «إنتخاب»، فإنها سوف تزول وتفني، والنتيجة أنه عندما حدث إنتخاب عقب تضاعف السلالة الفيروسية، يكون الناتج عشائر من سلالات فيروسية متنوعة، وتلك هي التي تساهم في حدوث الطفرات المنتخبة **selected mutations** (شكل ٩٢).





شكل (٩٢) يبين عملية الانتخاب التطوري من خلال قوالب من الجينومات

### أدلة علي التنوع الإنتخابي بين العشائر الفيروسية:

الطفرات التي تحدث في إنزيم النساخ ترانسكريبيناز أو «البوليميراز الفيروسي viral polymerase، والذي يعمل علي التقليل من صدي تأثير الأخطاء التي تحدث أثناء عملية النسخ في جينوم الفيروس، ولأنه لا مزايا للإنتخاب، إذا حدث وتضاعفت معاً أنواع طبيعية -برية- wild من الفيروسات التي تحمل الجين الأصلي، وهذا ما يحدث في الطبيعة، حيث المعدل الضعيف أو الضئيل لحدوث الطفرات، وتلك الظاهرة تعتبر من عيوب الأنواع الفيروسية، هذا بالإضافة إلي الأنواع التي يحدث فيها طفرات بصورة طبيعية، غالباً ما تكون أقل إمراضية less pathogenic .

هذا ويذكر أنه في الأنواع الفيروسية التي يحدث فيها معدل مرتفع من الطفرات، يحدث إنتخاب لتلك الطفرات من خلال عملية التطور، حيث أنها حادثة جيدة في صالح العشائر الفيروسية.

### خطأ النسخ الذي يمثل الحاجز أو العتبة threshold

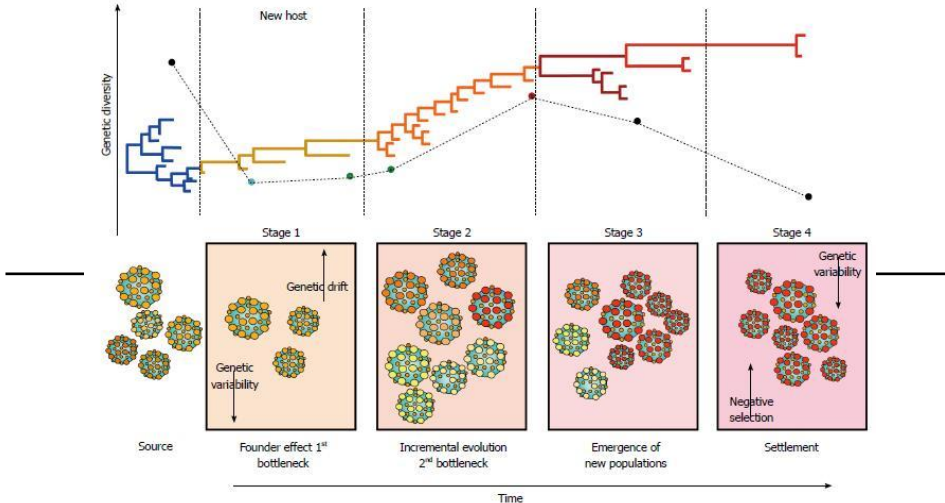
الطفرة هي ميزة قوية، لكن الإنتخاب والبقاء يعمل علي توازن النقاء fidelity الجيني وكذلك معدل التطفر، ذلك الحد الفاصل يسمى «الخطأ الفاصل أو العتبة error threshold» والذي لو كان الخطأ الذي حدث كان كبيراً ومن ثم قد

## السرطان والفيروسات...

تخطي هذا الحد، فإن الفيروس سوف يفقد قدرته الإمراضية **infectivity**، أما إذا كان الخطأ أقل من هذا الحد، فيكون غير كاف لإنتاج طفرات في الأنواع الفيروسية تلزم كي يستمر الانتخاب ويبقى، وبالعموم فإن ما يحدث في فيروسات **RNA** يكون قريباً من «الخطأ العتبة **error threshold**»، بينما في فيروسات **DNA**، فتبعد أو تكون تحت مستوى هذا الخطأ الفاصل.

### نظرية عنق الزجاجة الجيني:

قوي الضغط الانتخابية القصوي التي تحدث في العشائر الفيروسية **viral populations**، والتي ينتج عنها فقدان للتنوع الفيروسي أو تجميع لطفرات غير منتخبة، او كليهما معاً، ذلك يشبه في حدوثه، عندما نلتقط أحد البلاكات **plaque**-منطقة شفافة راتقة تتكون علي الآجار الذي يحتوي علي وسط غذائي لنمو البكتريا التي أصابها الفيروس أو الفاج ونتج عنه تلك المنطقة-فاج يحتوي **RNA**، ثم نقوم بوضع البلاك في وسط بكتيري جديد-يحتوي بكتريا كي يتطفل عليها الفاج، بعد ذلك نقوم بتكرار ما سبق، وذلك بإلتقاط من البلاكات الجديدة التي تكونت واحداً، والذي بدوره يتم نقله كما سبق، وهكذا، يتم تكرار تلك الخطوة عديد من المرات (٢٠-٣٠)، فيكون الناتج فقدان العشائر الفيروسية الناشئة قوتها وقدرتها علي الإصابة والنمو تدريجياً (شكل ٩٣)، مقارنة بالعشائر الأصل **original**، وبالرغم من ثبات الظروف البيئية في كل شيء، فإن الانتخاب الظاهري يحدث فقط في صورة وقدرة تلك العشائر الفيروسية الناشئة من أحد البلاكات علي التضاعف.



شكل ( ٩٣ ) يوضح المراحل التي تشرح نظرية عنق الزجاجة

لماذا تدهورت-إنهيار-plummet القوة الإراضية للعشائر الفيروسية،  
بالصورة التي سبق ذكرها؟

تبنني نظرية عنق الزجاجة عن طريق تحجيم أو التقليل من التضاعف العديد في الفيروسات، ليصل إلى جيل واحد فقط في احد البلاكات المنفردة، بينما الآلاف المتبقية من الفيروسات نشأت من فيروس وحيد هو المؤسس، الإجابة تكمن فيما يسمى «ظاهرة مولر راتشيت Muller.s ratchet» تلك النظرية تقول بأن العشائر الصغيرة التي تتكاثر لا جنسياً-مثل الفيروسات-تنقرض أو تضعف قوتها بمرور الوقت، ذلك إذا كان معدل التطفر مرتفع، بحيث أن في فيروسات RNA يكون معدل الطفرات المرتفع والتي تتجمع ومن ثم تتخطي العتبة threshold، لذا فإن قوتها الإراضية-قدرتها علي الإصابة-تضعف بمرور الوقت، حيث ان الطفرات تشبه في سلوكها السقاطة ratchet، لأنها تسمح لناقل الحركة gear بالسير في إتجاه واحد (للأمام)، وليس للخلف، وكل دورة يحدث فيها خطأ في النسخ-طفرة-تخضع للتضاعف، تعمل مثل السقاطة بلا هواده relentlessly، مثل الطفرات والتي تتراكم في كل دورة تضاعف، كما هو مبين بالجدول (٣):

السرطان والفيروسات...

النسبة المئوية لفقدان- النقص- في القوة <b>fitness</b> للقدرة علي الإصابة	تقريباً ما يمر خلال عنق الزجاجة من جزيئات فيروسية	الفيروس
٪٢٢	٤٠	فيروس البكتريا $\Phi 6$
18%	20	فيروس <b>Vesicular stomatitis virus</b>
٪٦٠	٣٠	فيروس القدم والفم المسبب للحمي القلاعية <b>foot &amp; mouth disease</b>
٪٩٤	١٥	فيروس الإيدز <b>HIV</b>
٪١٧	٢٠	فيروس البكتريا <b>MS2</b>

ظاهرة عنق الزجاجة **bottle necks** في الواقع الحقيقي:

قد يحدث في الطبيعة أن تبدأ الإصابة بعشائر فيروسية محدودة، وبعد ذلك يعقبها زيادة في عددها ومن ثم إنتشارها بصور متعددة منها:

١- ما تحمله قطيرة صغيرة **droplet** من فيروسات، من خلال الرذاذ ومن ثم

- إنتقال الفيروس من خلالها، كما يحدث في حالة فيروس الإنفلونزا
- ٢- تنشيط الفيروس الكامن في عدد محدود من الخلايا، ومن ثم تضاعف الفيروس وإنتشاره في خلايا أخرى
- ٣- يمكن لكمية صغيرة **inoculum** من الفيروس، أن تنتقل من خلال لدغة حشرة، وذلك كما يحدث لبعض فيروسات الإنسان المنقولة عن طريق الحشرات كم من طرق الإنتقال التي سبق ذكرها لا تخضع لظاهرة سقاطة «مولر Muller's ratchet»؟ الإجابة كما يقول العلماء هي من ٤١:٥٠

### تجنب السقاطة Ratchet

سقاطة الأمان تمنع حدوث إنفجار، لذا فهي تعمل عند الضرورة، وعند تعرض عشائر فيروسية -فاجات- متنوعة لسلسلة من التمريرات **passage**، أثناء نموها ومن ثم الإنتقال من مزرعة لأخرى، كما سبق في عملية الإلتقاط للفاج والتمرير المتسلسل، لكننا في هذه الحالة لا نلتقط بلاك منفرد **single plaque**، بل نلتقط أو نسحب مجموعة **pool** من البلاكات معاً، ثم نقلهم لوسط جديد به بكتريا، ستكون النتيجة، ظهور تنوع في العشائر التي تضاعفت فيها الفاجات، ومن ثم سهلت تكوين جينومات (أحماض نووية) بدون أن يحدث فيها طفرات، وذلك عن طريق ظاهرة «الجينوم معاد الإتحاد **recombinant genome**» أو ظاهرة «التفنيط **reassortment**»، وبذلك يتم محو أو إستبعاد الطفرات التي قد تؤثر في نمو وتطور تلك العشائر الفيروسية، بخلاصة أن التنوع في العشائر الفيروسية يعتبر هام لبقاء النوع. حيث أن إنتخاب الطفرات الفيروسية التي تقاوم الفعل القاتل من العائل والتي تتمثل في الأجسام المضادة أو الخلايا التائية القاتلة **cytotoxic T cells** أو البيئة الخارجية، ومن ثم تقاوم الإنقراض، فيكون ذلك من الأمور الحتمية **inevitable**، عندما يتضاعف الفيروس بشكل كاف، من بين الفيروسات ومن ثم التحور والإفلات من تأثير الجهاز المناعي **immunocompetent** للعائل، ذلك الفعل للفيروس قد يتم بإحدي صورتين

هما:

١- مجموعة التنوع الفيروسي عن طريق حيود جيني **drift** بسيط: في تلك الحالة تتكون أخطاء عند النسخ -إستبدال قاعدة مكان أخرى، أو حذف بعضها **copying errors**، ومن ثم يحدث الإنتخاب المناعي طوال كلما تضاعف الجينوم الذي حدث به الخطأ البسيط، لذا فإنه في تلك الحالة يحدث «سجال» بين العائل والفيروس نفسه، حيث أن كليهما يحاول التطوير من نفسه كي تون له الغلبة.

٢- الإنتخاب عن طريق الإزاحة **shift** الجينية: في تلك الحالة، يحدث التنوع من تأثير **antigenic shift** -وهو نادر الحدوث- وذلك بعد حدوث «إعادة الإتحاد **recombination**» أو ظاهرة «التفنيط **reassortment**»، مما قد ينتج عنه سلالات فيروسية شديدة الأمراض، تماماً كما حدث في حالة «السلالة الإسبانية لفيروس الإنفلونزا عام ١٩١٨ والتي توفي من تأثيرها ما يقرب من ٥٠ مليون من البشر، وذلك نظراً للتطور الذي حدث للفيروس، في الوقت الذي لم يواكبه حدوث تطور أو تكيف في الجهاز المناعي لمقاومة تلك السلالة الفيروسية (شكل ٩٤) وشكل (٩٥).

### Evolution of new influenza virus variants by antigenic shift

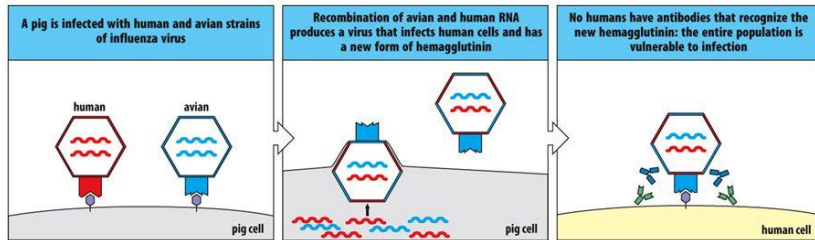
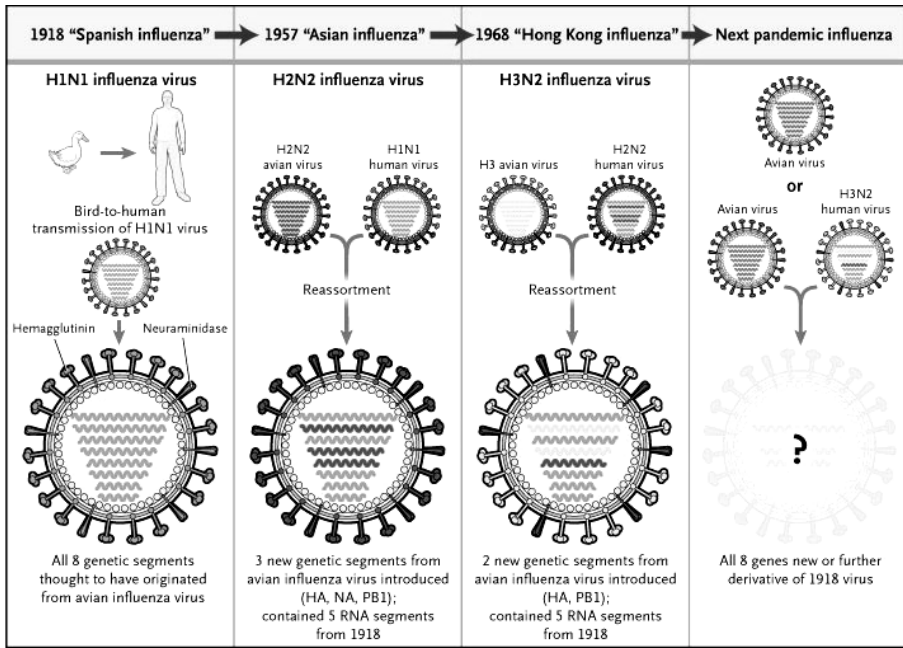


Figure 13.3 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

شكل (٩٤) يوضح التبدل الجيني وحدث طفرات بين سلالات من فيروس الإنفلونزا



شكل (٩٥) يبين الطفرات التي ظهرت من فيروس الإنفلونزا في صورة وبائيات

هل القدرة الإراضية virulence في الفيروسات صفة إيجابية أم سلبية علي الإنتخاب الطبيعي في عملية التطور؟

للإجابة علي السؤال السابق، فسر بعض العلماء فكرة أنه كلما زادت القدرة الإراضية للفيروس، أدي ذلك إلي الإقلال من فرصة إنتشار الفيروس

**transmissibility**، لأن القوة الإمبراضية تؤدي إلى موت العائل سريعاً، ومن ثم يقلل عدد أفراد العائل أو يختفي تماماً، لذا سوف لا يجد الفيروس فيما بعد عائلاً يتطفل عليه، بمعنى أن العائد من ذلك سلبي أو كارثي علي الفيروس الشديد الإمبراضية نفسه، لذا فمن المتوقع **expectation** أن تتميل كل الفيروسات إلي أن تكون إما شديدة الإمبراضية، أو غير ممرضة **avirulent**، لكن في الحقيقة هو أننا لا نري ذلك، حيث أنه بالتجربة فإنه يوجد العديد من الفيروسات الممرضة مثل فيروس الإيدز وفيروس لاسا **lassa virus**، وفيروس إيبولا **Ebola virus**، والتي تنتقل من الحيوان للإنسان لم تنقرض، بعكس ما كان متوقفاً، في المقابل فإن الفيروسات التي إنتقلت قفزاً **jumps** للإنسان في الماضي البعيد، مثل فيروس الحصبة **measles**، وفيروس شلل الأطفال **polio virus**، وفيروسات أخرى تعتبر أقل إمبراضية **less virulent**.