



# ویروئیدها و ویروزوئیدها

ترجمه: مهین تاج امتحانی  
دیر زیست شناسی شهرستان جهرم

## مقدمه

کشف عامل بیماری زگیل دوکی شکل سیب زمینی منجر به انقلابی در بررسی و درمان بیماری های ویروسی گیاهی شد و همچنین به تغییر فعالیت ها و روش های بررسی بیماری های دام ها و انسان کمک کرد. برای کشاورزان پرورش دهنده ی سیب زمینی به صرفه نبود که میلیون ها دلار برای کنترل خسارت هزینه کنند. نوعی بیماری، پرورش دهنده های سیب زمینی را رنج می داد. آنان متوجه شدند که بیماری همه ی سیب زمینی های کشت شده را از بین می برد، اما درباره ی آن چیز زیادی نمی دانستند و قادر به انجام کاری نبودند. بیماری، متخصصان بیماری های گیاهی را نیز آزار می داد. آنان نمی توانستند بفهمند که چه عاملی باعث بیماری می شود. بعد از حذف همه ی احتمالات، نتیجه گرفتند که ممکن است عامل بیماری، نوعی ویروس باشد که به شیوه ای متفاوت از ویروس ها رفتار می کند.

اما آن ویروس نبود، بلکه چیزی کاملاً جدید بود. زگیل دوکی شکل سیب زمینی و حداقل پانزده بیماری دیگر به وسیله ی نوعی ویروئید ایجاد می شود، موجودی که تا قبل از سال ۱۹۷۱ هیچکس اطلاعات موثقی درباره ی آن نداشت. تئودورا دینر<sup>۱</sup> متخصص بیماری های گیاهی مرکز تحقیقات کشاورزی توانست آن را کشف کند و به علت شباهتی که به ویروس داشت، آن را ویروئید نامید.

در آزمایشگاه بررسی بیماری های مرکز تحقیقات کشاورزی مشغول به کار بود. وی پروژه ای را شروع کرد که به کشف ویروئید، کمک کرد.

چون دو سال طول می کشید تا علامت زگیل دوکی شکل سیب زمینی ظاهر شود، بیش تر آزمایش ها خیلی کند به نتیجه می رسید. رایمر و ماریل<sup>۲</sup>، برین<sup>۳</sup>، دیگر متخصص بیماری های گیاهی، متوجه شدند که عامل ناشناخته بیماری به راحتی به گوجه فرنگی انتقال می یابد و در مدت دو هفته گیاه گوجه فرنگی را از رشد باز می دارد.

رایمر و برین بر این عقیده بودند که سانتریفوژ کردن با سرعت زیاد، روشی استاندارد برای خالص سازی و به دام انداختن ویروس هاست. اما این طور نبود، زیرا با این روش، مقادیر کمی از عامل عفونت به دست آمد. پس مسلم شد عامل بیماری زگیل دوکی شکل سیب زمینی، ویروسی واقعی نیست.

آنان در سال ۱۹۶۵ تیمی تشکیل دادند. رایمر کم کم داشت به این نتیجه می رسید که بیماری زگیل دوکی شکل سیب زمینی به وسیله ی نوعی ویروس ایجاد می شود. آنان روی شکل متفاوتی از

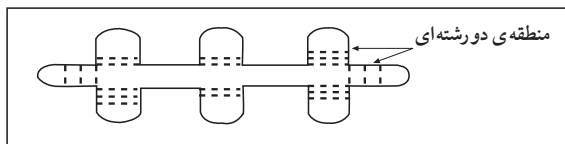
ویروئید، مانند ویروس ها به سلول حمله می کند، از سازوکارهای میزبان به نفع خود استفاده می کند و سلول میزبان را وادار به تکثیر RNA ویروئیدی می کند. ویروئید فاقد DNA است.

اختلاف بین ویروئیدها و ویروس های RNA دار این است که ویروئیدها فاقد پوشش پروتئین حفاظتی هستند. طبق نظریه ای علمی که در سال ۱۹۷۱ ارائه شده بود، موجود فاقد پروتئین، حتی به کمک سلول میزبان هم قادر به تکثیر خود نیست و تصور نمی کردند که موجودی با وزن مولکولی ۱۳۰/۰۰۰ دالتون قادر به آلوده کردن سیب زمینی باشد. تا آن زمان، دانشمندان معتقد بودند که حداقل وزنی که برای ایجاد عفونت لازم است، ۱ میلیون دالتون است.

دینر تحت تأثیر این عقیده ی علمی قرار نگرفت، زیرا دیده بود که بیش تر اوقات نظریه های علمی تغییر می کنند. وی تلاش های زیادی برای اثبات وجود ویروئید کرد و سرانجام تلاش های ۶ ساله اش به نتیجه رسید. البته در این کشف ویلیام ب. رایمر<sup>۲</sup> و بسیاری از همکارانشان نیز همکاری داشتند.

رایمر نیز متخصص بیماری های گیاهی بود که در سال ۱۹۶۰

- پروتئینی را کد نمی‌کنند. حتی بعضی از آن‌ها فاقد کدون آغازی AUG هستند.



شکل ۱. ویروئید

RNAهای دارای فعالیت کاتالیزی به طور طبیعی قادر به شکستن و تشکیل پیوندهای کووالانسی هستند. ویروئیدها RNAهایی با فعالیت کاتالیزی (ریبوزیم) هستند، که RNA را برای تولید قطعات حاوی ۵ هیدروکسیل و ۳-۲ فسفات حلقوی می‌شکنند.

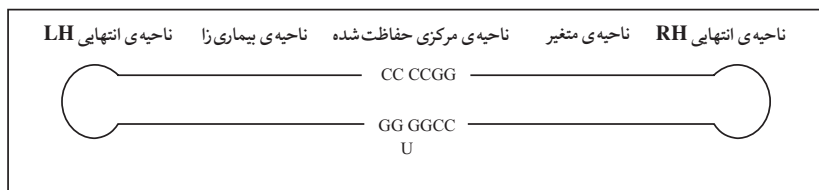
این واکنشی غیرهیدرولیزی است. این واکنش که در آن تعدادی پیوند فسفودی‌استر تشکیل می‌شود، برگشت پذیر است. به نظر می‌رسد این واکنش نقش اصلی را در تکثیر RNA در محیط آزمایشگاه دارد.

گاهی ویروئیدها را به علت ساختار ساده‌ای که دارند، ذرات کوچک‌تر از ویروس<sup>۵</sup> می‌نامند. معتقدند که ویروئیدها اینترون‌های گریزان<sup>۶</sup> هستند یعنی ویروئیدها ممکن است از نواحی غیرقابل بیانی RNA منشأ گرفته باشند. اولین ویروئیدی که شناسایی شد ویروئید زگیل دوکی شکل سیب زمینی (PSTV) بود.

#### طبقه بندی ویروئیدها

- خانواده‌ی آوسان ویروئید<sup>۷</sup>، که از این خانواده فقط دو عضو آن شناسایی شده است، مانند: ویروئید آفتاب سوختگی آوکادو<sup>۸</sup> و ویروئید موزاییک پنهان هلو<sup>۹</sup>.

- خانواده‌ی پوس پی ویروئید<sup>۱۰</sup>، که دارای دو زیر گروه است:  
- زیر گروه ۱: ویروئید زگیل دوکی شکل سیب زمینی، ویروئید آلوده کننده‌ی درخت نارگیل<sup>۱۱</sup> و ویروئید مهاجم گیاه گوجه فرنگی<sup>۱۲</sup>.  
- زیر گروه ۲: ویروئید برگ پیچ خورده‌ی لیمو<sup>۱۳</sup> و ویروئید قانقاریای تاول گلابی<sup>۱۴</sup>.



شکل ۲. نواحی مختلف ویروئید

سانتریفوژ که به وسیله‌ی کا. براک<sup>۱۵</sup> شیمیدان مرکز تحقیقات کشاورزی ساخته شده بود، مطالعه کردند. تکنیک سانتریفوژ کردن براساس شیب غلظت نشان داد که عامل بیماری کوچک و کم وزن است و این برخلاف تصور رایج بود که عامل بیماری را نوعی نوکلئوپروتئین ویروسی می‌دانست. بیش تر به نظر می‌رسید که این ماده فاقد نوکلئیک اسید باشد.

دینر و رایمر عصاره برگ‌های آلوده شده‌ی گوجه فرنگی را با آنزیم تجزیه کننده‌ی RNA تیمار کردند. آنان متوجه شدند که وقتی RNA از عصاره حذف می‌شود، عصاره‌ی تیمار شده قادر به عفونت مجدد گیاهان سالم نیست. RNA عامل مهمی بود، زیرا تیمار کردن با آنزیم‌هایی که DNA یا پروتئین را حذف می‌کرد، نتوانست توانایی عامل بیماری را در آلوده کردن گیاهان گوجه فرنگی تغییر دهد.

نتایج نشان داد که عامل اصلی زگیل دوکی شکل، RNAی است که فاقد پروتئین است. در سال ۱۹۶۶، رایمر تیم را ترک کرد و دینر ۵ سال دیگر را صرف جداسازی ویروئید، بررسی آن و رسیدگی به آزمایش‌های خود کرد و برای بیان یک نظریه‌ی جدید و دور از ذهن، خود را آماده‌ی مقابله با انتقادات کرد. نظریه‌ی او با مقاومت زیادی، به خصوص از سوی ویروس شناسان جانوری و محققان پزشکی که از کارهای قبلی او آگاهی نداشتند، روبه‌رو شد. تقریباً در همان زمان، عده‌ای از دانشمندان روی بیماری‌های دیگری کار کردند و به نتیجه‌ی مشابهی رسیدند.

#### ویروئیدها

##### ساختار ویروئیدها

ویروئیدها عوامل عفونی هستند که عمدتاً در گیاهان ایجاد بیماری می‌کنند. ویروئیدها در ویژگی‌های زیر مشترک اند:  
- همه‌ی آن‌ها از یک قطعه RNA کوچک، تک رشته و حلقوی تشکیل شده‌اند.

- RNA آن‌ها دارای جفت بازهای داخل مولکولی زیادی است و بنابراین در بعضی مناطق دورشته‌ای است.

- یک RNA پلی مرز وابسته به DNA هر دو رشته‌ی مثبت و منفی را می‌سازد.  
- برای همانندسازی به ویروس کمکی نیاز ندارند.

## هماندسازی ویروئیدها

اعتقاد بر این است که آوسان ویروئیدها در کلروپلاست ها، در حالی که پوس پی ویروئیدها در هسته و هستک همانندسازی می کنند. RNA های حلقوی بیماری زا از روش حلقه ی غلتان در محیط زنده تکثیر می یابند. دو نوع مختلف از این روش وجود دارد:

۱. روش حلقه ی غلتان متقارن

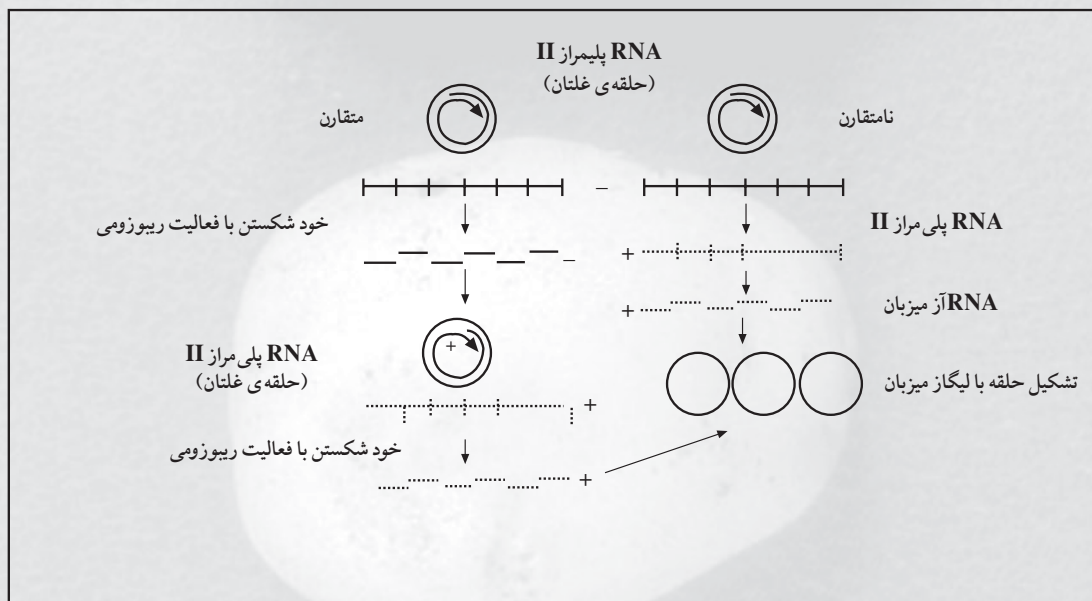
۲. روش حلقه ی غلتان نامتقارن

آوسان ویروئیدها با روش حلقه ی غلتان متقارن همانندسازی می کنند، اما پوس پی ویروئیدها احتمالاً از روش نامتقارن استفاده می کنند. به این معنی که رشته ی RNA حلقوی عفونی (رشته ی مثبت) به عنوان الگو عمل می کند و از روی آن توسط RNA پلیمراز II رشته ای منفی طولی، خطی و چند قسمتی ساخته می شود. در پوس پی ویروئیدها با روش همانندسازی نامتقارن، از روی این مولکول خطی طولی، یک رشته RNA مثبت ساخته می شود. یک RNA آیزبان، رشته ی مثبت را به ویروئیدهایی با طول یکسان می شکند. سپس با فعالیت آنزیم لیگاز میزبان با ایجاد پیوند کووالانسی بین دو سر هر رشته، ویروئیدهای حلقوی به وجود می آید.

## مکانیسم بیماری زایی ویروئیدها

مدت ها بود که بررسی می کردند چگونه ویروئیدها بدون این که پروتئینی را کد کنند باعث بروز علائم بیماری در گیاهان می شوند. احتمالاً بیش از یک مکانیسم در بیماری زایی ویروئیدها دخالت دارد. در یکی از این مسیرها، RNA ویروئید یک پروتئین کیناز ساخته شده از روی RNA گیاهی (PKR) را فعال می کند (مانند آنزیم PKR ای که توسط RNA ویروسی در سلول های پستانداران فعال می شود). در نتیجه سنتز پروتئین کاهش می یابد و بیماری بروز می کند. در مورد ویروئید زگیل دوکی شکل سیب زمینی دیده شده است که در محیط آزمایشگاه ارتباط نسبتاً زیادی بین بیماری زایی گونه ها و توانایی آن ها در فعال کردن PKR وجود دارد.

شواهد دیگر نشان می دهد که مرگ RNA<sup>۱۶</sup> در این فرآیند دخالت دارد. وقتی ویروئیدها از طریق یک RNA حد واسط دورشته ای همانندسازی می کنند، به وسیله ی آنزیمی تجزیه کننده به RNA های مزاحم (siRNA) کوچک دورشته ای تبدیل می شوند. طول siRNA، ۲۱-۲۳ نوکلئوتید است و دارای دو پیشامدگی نوکلئوتیدی در انتهای ۳ هستند. در مرحله ی وابسته به ATP، siRNA ها به



شکل ۳. همانندسازی ویروئید

ترکیبات پروتئینی خاموش کننده که از RNA<sup>۱۸</sup> نتیجه شده اند، متصل می شوند. این ترکیبات، siRNA را به طرف RNA هدف هدایت می کند. siRNA های ویروئیدی دارای توالی هایی هستند که می توانند با mRNA گیاه رابطه ی مکملی برقرار کند، سپس با تجزیه ی mRNA مکمل به وسیله ی ترکیبی از فعالیت اندو و اگزونوکلازی موجب کاهش یا جلوگیری از فرآیند ترجمه شده،

در آوسان ویروئیدها، رشته ی RNA منفی و طولی با فعالیت ریپوزومی که دارد باعث شکستن و تجزیه ی خود می شود و هر تکه RNA به صورت حلقه ای منفی درمی آید. دومین حلقه ی غلتان باعث تولید رشته ی مثبت خطی طولی می شود، که دوباره فعالیت ریپوزومی شکسته می شود. سپس RNA های کوتاه ویروئیدی با ایجاد پیوند کووالانسی به فرم حلقوی درمی آید.

در نتیجه باعث بروز علائم بیماری ویروئیدی می شوند.

### منشأ ویروئیدها

با توجه به برخی از ویژگی های ویروئیدها پیشنهاد می شود که آن ها ممکن است قبل از پیدایش حیات در دنیای فرضی RNA به وجود آمده باشند. آن ها می توانند دارای فعالیت ریبوزیمی باشند، غنی از GC هستند که این صحت فعالیت های همانندسازی را کاهش می دهد، به صورت حلقوی هستند و نیازی به فعالیت های شروع و پایان همانندسازی ندارند.

### نحوه ی انتشار ویروئیدها

ویروئیدها درون گیاه همراه با پروتئین های میزبان از طریق آوند آبکش و نقاط تماس سلولی (پلاسمودسم ها) حرکت می کنند. معمولاً از طریق دانه یا گرده انتقال می یابند و به نظر می رسد که انتشار آن ها حداقل در مورد محصولات تجاری وابستگی زیادی به فعالیت های انسان داشته باشد. نوع خاصی از ویروئیدها در بعضی از مناطق گسترش بیش تری دارند در حالی که در جاهای دیگر وجود ندارند.

### ویروزیوئیدها و اقمارها

#### ساختار ویروزیوئیدها

RNA ویروزیوئیدها طولی برابر ۲۲۰ الی ۳۳۸ نوکلئوتید دارند، حلقوی، تک رشته ای و دارای فعالیت ریبوزیمی هستند و می توانند به وسیله ی RNA پلیمراز وابسته به RNA در سیتوپلاسم همانندسازی کنند. این فعالیت آنزیمی در گیاهان دیده می شوند. برای همانندسازی به ویروسی کمی نیاز دارند. این ویروس کمکی باعث قرار گرفتن آن ها در کپسید نیز می شود. ویروزیوئیدها متعلق به گروه بزرگی از عوامل عفونی به نام RNA های اقماری هستند که در باکتری ها، گیاهان، قارچ ها، بی مهرگان و مهره داران یافت می شوند. ژن های اقماری پروتئین هایی از جمله پروتئین های کپسید را کُد می کنند.

این عوامل ممکن است علائم عفونت ناشی از ویروس های کمکی شان را تغییر دهند. اما هیچ دخالتی در همانندسازی ویروس های کمکی ندارند، بنابراین از ذرات مداخله گر عفونی که با بسیاری از عفونت های ویروسی همراه هستند، متمایزند.

ویروزیوئیدهایی که در گیاهان ایجاد بیماری می کنند از راه تکثیر سبزیجات، دانه ها یا از طریق تلقیح مستقیم حشرات یا انسان منتقل می شوند.

عوامل عفونی مشابهی نیز وجود دارد که جانوران را آلوده می کنند. تنها بیماری ای که توسط ویروزیوئیدها در انسان ایجاد

می شود HDV است. این بیماری قبلاً به یک ویروس معیوب به نام عامل دلتا نسبت داده می شد.

امروز مشخص شده است که عامل دلتا ویروزیوئیدی است که درون کپسید هپاتیت B قرار می گیرد و عامل نوع خاصی از هپاتیت به نام هپاتیت نوع D است. برای ایجاد هپاتیت D بایستی سلول همزمان با هر دو ویروس هپاتیت B و HDV آلوده شود.

بین RNA ی HDV و VsRNA سلول جگر انسان رابطه ی مکملی زیادی وجود دارد. VsRNA یک RNA کوچک سیتوپلاسمی است که در انتقال مولکول های ترشحی و مولکول های مربوط به غشا دخالت دارد. HDV با غیرفعال کردن یا تجزیه ی VsRNA موجب مرگ سلول های کبدی می شود.

### آنتی ژن دلتا

آنتی ژن دلتا تنها پروتئینی است که توسط mRNA ی HDV در سیتوپلاسم ساخته می شود. آنتی ژن دلتا فسفوپروتئینی ۲۲ کیلو دالتونی با ۱۹۵ آمینواسید است که در هسته تجمع می یابد و به رشته ی RNA منفی متصل می شود و باعث پایداری ژنوم RNA می شود و همچنین برای همانندسازی و تشکیل ذرات لازم است.

دو شکل از این پروتئین ساخته می شود که اختلاف آن ها در ۱۹ آمینواسید انتهایی C است. شکل بزرگ تر ممانعت کننده ی مهم تنظیم بیان ژن است و بسته بندی ژنوم را درون ذرات HBV کنترل می کند. این بسته بندی در اثر فرآیند فارنی زیلاسیون<sup>۱۹</sup> آمینواسید سیستئین، چهارمین آمینواسید از انتهایی C است. اخیراً پروتئین مربوط میزبان شناسایی شده که بر آنتی ژن دلتا تأثیر می گذارد. به علت شباهت هایی که در توالی این دو وجود دارد، به نظر می رسد که این پروتئین هم تالی سلولی آنتی ژن دلتاست و احتمالاً می تواند روی همانندسازی ویروس تأثیر بگذارد.

پیشنهاد شده است که HDV احتمالاً از یک عنصر شبیه ویروئید مشتق شده است که سپس یک رونوشت سلولی را به دام انداخته است. شاید رشته ی ژنومی برای تولید هم تالی سلولی آنتی ژن دلتا به mRNA تغییر نقش داده باشد. سپس برای تولید رشته ی آنتی ژنوم مورد رونویسی قرار گرفته و به عنوان بخشی از ژنوم تثبیت شده است.

### تکثیر HDV

HDV یک RNA تک رشته ی حلقوی با ۱۷۰۰ نوکلئوتید و دارای فعالیت ریبوزیمی است. RNA و آنتی ژن دلتا درون ویروس هپاتیت B بسته بندی می شود. هیچ DNA حد واسط طی مرحله ی همانندسازی شناسایی نشده است و تصور می کنند که همانندسازی با سنتز مستقیم RNA از روی RNA و با استفاده از یک RNA پلی مرز وابسته به DNA صورت می گیرد. HDV در قسمت های خاصی از

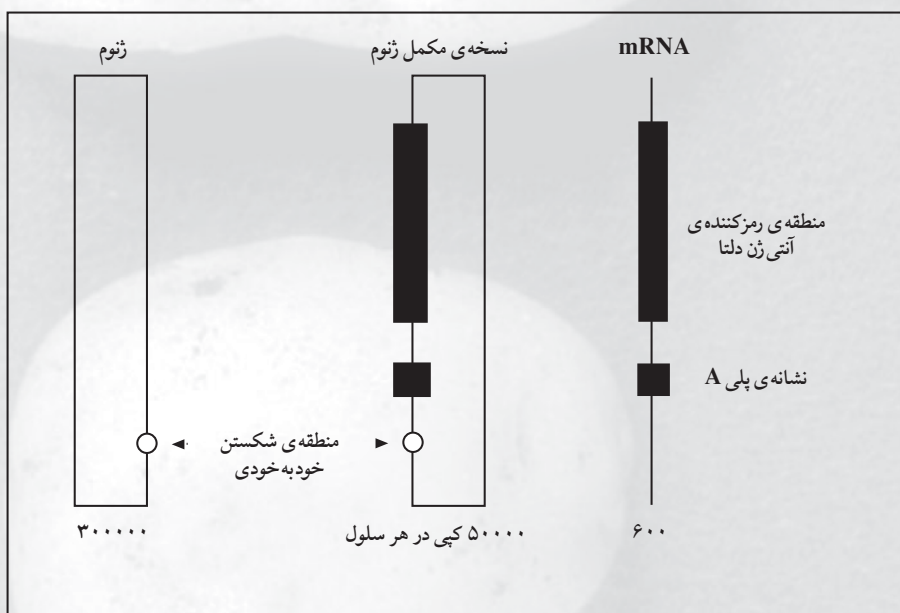
نظر می‌رسد که از طریق جنسی نیز بتواند منتقل شود.

### نتیجه‌گیری

همه‌ی این عوامل دارای ژنوم کوچکی هستند که اگر شرایط مناسب باشد تکثیر می‌شوند و انتقال می‌یابند. تقریباً می‌توان گفت که ارتباطی مستمر بین RNAهای برهنه‌ی قابل انتقال و تکثیر شونده، RNAهای پوشش‌دار قابل انتقال، و ویروس‌های ساده و ویروس‌های پیچیده، مانند خانواده‌های ویروس تبخال و آبله وجود دارد.

ژنوم و نیز فرایند همانندسازی به ویروئید شباهت دارد. تنها اختلاف در mRNA و یک پروتئینی (آنتی ژن دلتا) است که ساخته می‌شود. تکثیر HDV در هسته اتفاق می‌افتد. RNA احاطه شده توسط کپسید، رشته‌ی مفهوم<sup>۲۰</sup> (منفی) است و رشته‌ی RNA مثبت برای تولید رشته‌ی مکمل ژنوم<sup>۲۱</sup> (رشته منفی) و mRNA مورد نیاز، ساخته می‌شود. این RNAها در هسته قرار دارند. RNAهای حلقوی الگوی مناسبی برای سنتز پروتئین نیست. تقریباً ۱۰٪ رشته‌ی مکمل ژنوم تجزیه می‌شود و بعد از پلی‌آدنیل<sup>۲۲</sup> شدن به عنوان mRNA ذخیره می‌شود. RNA آزی بیش‌تر در خارج از هسته فعالیت دارد. رشته‌های ژنی حلقوی احتمالاً در پایداری عوامل نقش دارند.

mRNAهای مختلفی که به وسیله‌ی HDV تولید می‌شود در شکل زیر نشان داده است.



شکل ۴. انواع mRNA که HDV تولید می‌کند

۷۰٪ رشته‌ی ژنومی را جفت بازهای واتسون-کریک تشکیل می‌دهد و ساختار خالص ژنوم میله‌ای شکل است.

### نحوه‌ی انتقال HDV

HDV فقط در صورتی می‌تواند وارد سلول کبد انسان شود که در کپسید ویروس هپاتیت B قرار گرفته باشد. عامل دلتا سپس وارد جریان خون می‌شود و می‌تواند از طریق خون یا سرم انتشار یابد. به

زیرنویس

1. Theodor O. Diener
2. William B. Raymer
3. Muriel O. Brien
4. K. Brakke
5. Sub Viral Particles
- (عوامل عفونی بدون سلول که فاقد یک یا چند ویژگی اصلی ویروس هستند.)
6. Escaped introns
7. Avsun Vroidae
8. Avocado Sunblotch Viroid
9. Peach latent Mosaic Viroid
10. Pospiviroidae
11. Coconut Cadang Cadang Viroid
12. Tomato Plant Leaf Viroid
13. Citrus Bent leaf Viroid
14. Pear Blister Canker Viroid
15. RNA Activated Protein Kinase
16. RNA Silencing
17. Small Interfering RNA
18. RNAi Induced Silencing Complex
19. Farnesylation
20. Sense Strand
21. Antigenomic Strand
22. Polyadenylation

منابع

1. <http://www.protophila.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group4/evidence.htm>
2. <http://www.micro.msb.le.ac.uk/index.html.virology:viroid>
3. <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/website/lects/prion.HTM>
4. [en.wikipedia.org/wiki/viroid-3ok](http://en.wikipedia.org/wiki/viroid-3ok)
5. [www.biology.onlin.org/biology.forum/about2607.html.16k](http://www.biology.onlin.org/biology.forum/about2607.html.16k)