

# الغميضة: كيف يخفي SARS-CoV-2

## من جهاز المناعة

**\*\*هذه ترجمة لهذه الصفحة\*\***

وقد أثرت الحرب الخفية بين الفيروسات والخلايا تطور جميع أشكال الحياة على الأرض. لملايين السنين ، اكتسبت الفيروسات أسلحة لمحاربة دفاعات الخلايا وإعادة توجيه العمليات الخلوية إلى مهمة تكاثر الفيروس. خلقت الخلايا الباقية على قيد الحياة دفاعات لدرء الهجمات الأولية و "تذكر" الهجمات ، لذلك يمكن استخدام دفاعات أكثر قوة ومحددة إذا واجه الفيروس نفسه مرة أخرى. سباق التسلح بين الفيروسات والخلايا المضيفة هو جوهر هذه القصة.

الفيروسات طفيليات تحتاج إلى الوصول إلى الخلية لتتكاثر. عملية صنع البروتينات ، المعروفة باسم "الترجمة" ، معقدة للغاية وتستهلك الكثير من الطاقة. هذا هو السبب في أن الفيروسات تعتمد كلياً على آلية ترجمة الخلايا. وبالتالي ، يمثل تخليق البروتين نقطة تركيز رئيسية في سباق التسلح بين الفيروسات والخلايا. الخلايا التي "تشعر" بأنها مصابة توقف تكوين البروتينات وتزيد من إنتاج البروتينات المضادة للفيروسات التي يمكن أن توقف تكاثر الفيروس وتنشط الدفاعات المضادة للفيروسات في الخلايا المجاورة.

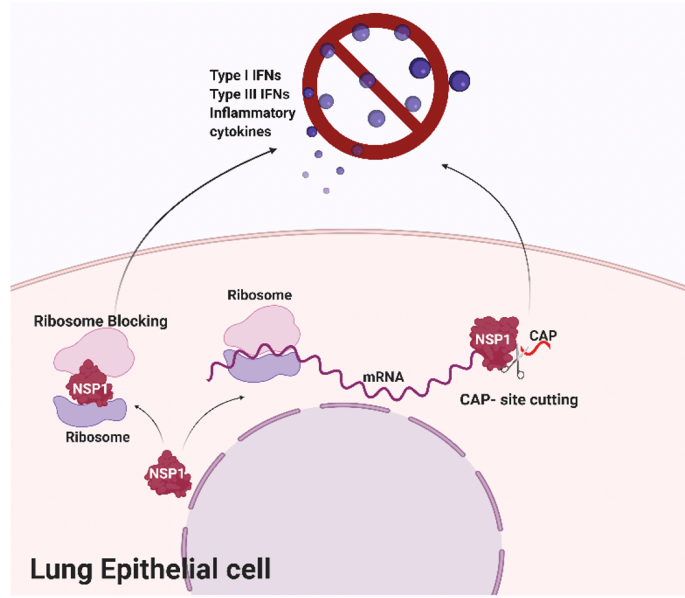
أحد أهم أجزاء الاستجابة المضادة للفيروسات لدى البشر هو المناعة المعتمدة على مضاد للفيروسات. الإنترفيرون عبارة عن بروتينات تحفز الدفاعات المضادة للفيروسات في الخلايا المجاورة. عند مواجهة الإنترفيرون ، تستعد هذه الخلايا للعدوى المحتملة عن طريق إيقاف تخليق البروتين وتفعيل إنزيم يسمى RNase L الذي يحط من RNA الناقل الفيروسي (mRNA) قبل أن يتم فك تشفيره إلى بروتينات بواسطة الريبوسومات. تقيد هذه الدفاعات المنسقة قدرة الفيروسات على صنع البروتينات. علاوة على ذلك ، يمكن للإنترفيرون توجيه ضربة حاسمة للفيروسات من خلال تنشيط آلية انتحار خلوية تُعرف باسم موت الخلايا المبرمج ، والتي تصحى بالخلية المصابة لمنع انتشار العدوى. أخيراً ، تلعب الإنترفيرونات دوراً مهماً في جذب الخلايا المناعية إلى موقع الإصابة لتنشيط الاستجابات المناعية المضادة للفيروسات وإنشاء "ذاكرة" ضرورية للاستعداد للعدوى في المستقبل.

ركز جائحة COVID-19 الانتباه على آليات كيفية قيام SARS-CoV-2 بتقويض دفاعات المضيف وتكرارها وانتشارها بنجاح. أحد البروتينات التي تلعب دوراً كبيراً في هذه العملية يسمى nsp1 ؛ يمنع هذا البروتين الخلايا المصابة من إرسال رسالة إلى جهاز المناعة عن طريق منع إنتاج الإنترفيرون. تُعرف عملية البروتينات الفيروسية التي تعيق إنتاج البروتينات المضادة للفيروسات في الخلية المضيفة باسم "إيقاف المضيف". عادةً ما تتضمن آليات إيقاف العائل mRNAs للخلية المتدهورة التي تشفر البروتينات المضادة للفيروسات وتعطيل المكونات الرئيسية لتخليق البروتين المضيف. يشير بحث جديد إلى أن nsp1 يستخدم كلتا الاستراتيجيتين لإيقاف إنتاج البروتينات المضادة للفيروسات المضيفة.

الريبوسومات هي مكونات خلوية تقرأ التعليمات الموجودة في الرنا المرسال وتبني البروتينات. لبدء الريبوسوم يجب أن يتجمع على قالب مرنا. بمجرد أن يكون mRNA في الريبوسوم ، يمكنه "الانزلاق" بكفاءة على طول mRNA وبناء البروتين. ومع ذلك ، فإن بروتين SARS-CoV-2 nsp1 يرتبط بالريبوسوم ويمنعه ، مما يمنع الريبوسوم من قراءة التعليمات من الرنا المرسال. بهذه الطريقة ، يمنع nsp1 المضيف من تكوين بروتينات مضادة للفيروسات وبدء الاستجابة المناعية.

**الشكل 1.** Nsp1 - بروتين SARS-CoV-2 الرئيسي لإغلاق المضيف. يمنع Nsp1 تخليق البروتين المضيف (بما في ذلك العوامل التي تحفز الاستجابة المناعية) عن طريق الارتباط بقناة دخول الريبوسوم. كما أنه يدمر mRNAs المضيفة عن طريق قطع موقع CAP الواقعي.

بالإضافة إلى منع الريبوسومات من قراءة mRNAs ، يمكن أيضاً أن تدمر nsp1 الرنا المرسال لمنع قراءتها في المستقبل. تحتوي جميع mRNAs الخلوية على ميزة تسمى "CAP" تحميها من التدهور. عندما يرتبط nsp1 بالريبوسومات ، فإنه



يتسبب أيضاً في إزالة CAP من mRNAs. يشير العمل السابق إلى أن mRNAs الفيروسية لا تستهدفها nsp1 ، مما يسمح لها بالتراكم وترجمتها بواسطة مجموعة صغيرة من الريبوسومات النشطة. ستساعدنا الدراسات الجارية لآليات إغلاق المضيف لـ SARS-CoV-2 في تحديد الجوانب المهمة لمواجهة مضيف الفيروس التي يمكن استغلالها بواسطة اللقاحات والأدوية المضادة للفيروسات في المستقبل. أقرب إلى لعبة الغميضة: عندما تفهم أخيراً عقلية خصمك ، ستعرف دائماً مكان العثور عليها.