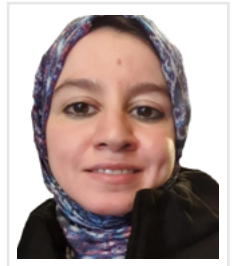


السارس كوف 2: المتغيرات الجينية والمخطط الوطني للمراقبة

أسية الكتاني¹، أسماء كعادي، أحمد عزيز بوصفيحة

¹ أستاذة مساعدة في الميكروبيولوجيا مستشفى ابن رشد
مختبر LICIA جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء



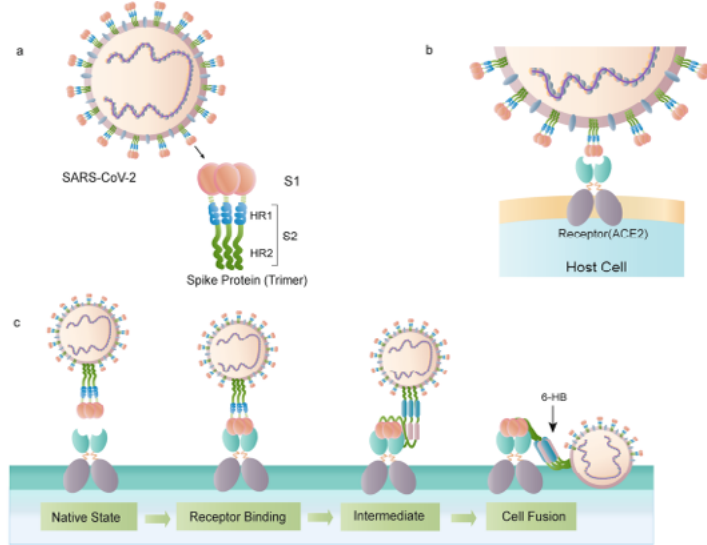
الأستاذة أسية الكتاني

مقدمة:

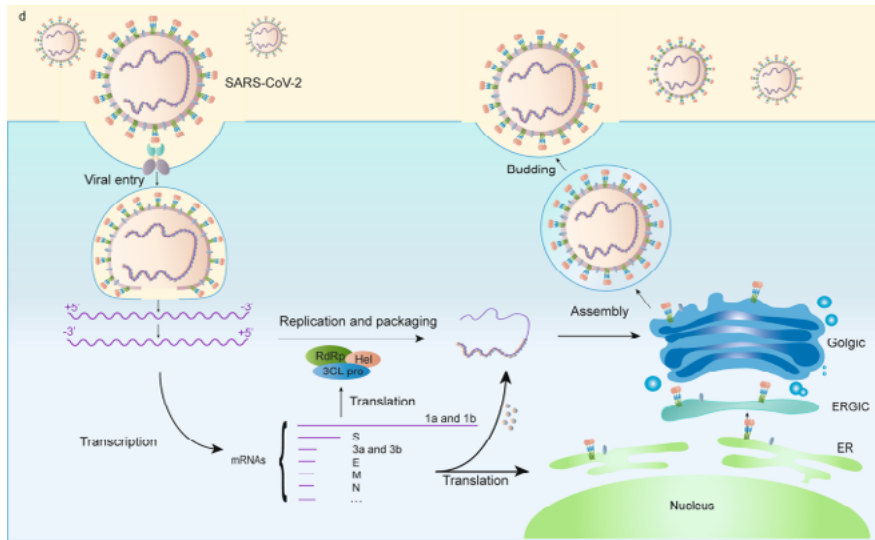
CoV2) ممرضة للبشر. هناك العديد من فيروسات كورونا مصدرها أنواع مختلفة من الخفافيش في الصين، معظمهم هم أسلاف مباشرون لـ SARS-CoV 2 مثل SARS-CoV الذي تسبب في انتشار وباء بشري في 2002-2003 حيث يعتبر الخفاش الصيني Rhinolophus، هو المستودع الوبائي لهذا الفيروس. والذي تكيف مع الزباد البري في جبال الهيمالايا (المضيف الوسيط). يحتوي فيروس SARS-CoV-2 الجديد الذي يسبب COVID-19

ينتمي سارس كوف 2 إلى عائلة *coronaviridae*، وهو من نوع الفيروسات ذات الحمض النووي الريبي أحادي السلسلة من 26 إلى 32 كيلو بايت. يوجد حاليًا 5 فيروسات كورونا: HCoV-229E، HCoV-HKU1، HCoV-OC43، HCoV-NL63 وفيروس كورونا الشرق الأوسط المتلازمة التنفسية (MERS-CoV) وفيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV-2).

HR : heptapeptide repeat
sequence,
6HB : 6 helix bundle



a: هيكل البروتين S،
b: ربط البروتين S بمستقبله ACE2،
c: ارتباط الخلايا واندماجها الناجم
عن البروتين S،
d: التكاثر الفيروسي لـ SARS-CoV-2
داخل الخلية المضيفة



الشكل 1: التفاعلات بين SARS-CoV-2 و الخلية المضيفة

ACE2، يتم الكشف عن موقع الانقسام على S2، والذي يتم بعد ذلك قطعه بواسطة أنواع مختلفة من البروتياز من المضيف. هذه الآلية ضرورية للعدوى الفيروسية. داخل الخلية المضيفة، يتم تكرار الحمض النووي الريبي الفيروسي، ويتم تصنيع البروتينات الهيكلية ويتم إطلاق الجزيئات الفيروسية⁽³⁾ الشكل 1.

المتغيرات الجينية لـ SARS-CoV-2:

أصبح أحد أنواع SARS-CoV-2 المسمى G614، والذي يتضمن تغيرات في الأحماض الأمينية لبروتين S من السلالة D614G المكتشفة

التفاعلات الجزيئية لـ SARS-CoV-2 مع الخلية المضيفة:

بالنسبة لـ SARS-CoV-2، يحدث التعرف على المستقبلات واندماج الغشاء من خلال بروتين سكري S. بمجرد دخول الفيروس إلى المضيف، ينقسم البروتين الثلاثي S إلى وحدتين فرعيتين، S1 و S2، والتي تتكون من HR 2 (heptapeptide repeat sequence). بعد ذلك، ترتبط الوحدة الفرعية S1 بمجال الببتيداز لـ ACE2 عبر RBD (مجال ربط المستقبلات (Receptor binding domain))، بينما يحدث اندماج الغشاء عبر الوحدة الفرعية S2. بمجرد ارتباط الوحدة الفرعية S1 بمجال ببتيداز

على نسبة 90% من الحمض النووي الريبي لفيروس كورونا الموجود في البنغولين المفترض أن يكون المضيف الوسيط لهذا الفيروس بحيث 99% من التشابه في موقع ارتباط مستقبل الخلية ACE2، المحدد لخصوصية المضيف. كما يشاركه SARS-CoV بنسبة 79.5% من النيوكليوتيدات⁽¹⁾.

ومع ذلك، فإن فيروسات كورونا مستقرة إلى حد كبير لأنها تنتج إنزيمًا لتصحيح الأخطاء يسمى "exoribonuclease". وهكذا، فإن SARS-CoV-2 يتحور بسرعة أقل مرتين من سرعة فيروسات الأنفلونزا⁽²⁾.

18 يناير 2021).

هناك بعض الأدلة التي تشير إلى أن بعض الطفرات في متغير P.1 قد تؤثر على قابليته للانتقال ومظهر المستضد، مما قد يؤثر على قدرة الأجسام المضادة الناتجة عن عدوى طبيعية سابقة أو عن طريق التطعيم للتعرف على الفيروس وتحبيده.

قدّرت دراسة حديثة لمجموعة من الحالات في ماناوس ، أكبر مدينة في منطقة الأمازون ، حيث تم تحديد البديل P.1، أن حوالي 75% من السكان أصيبوا بفيروس SARS-CoV-2 في أكتوبر 2020. لكن، منذ منتصف ديسمبر، شهدت المنطقة زيادة في الحالات. يثير ظهور هذا المتغير مخاوف بشأن زيادة محتملة في قابلية الانتقال أو إعادة العدوى بفيروس SARS-CoV-2 بين الأفراد⁽⁵⁾.

المخطط الوطني لليقظة الصحي:

تهدف هذه اليقظة على المستوى الوطني إلى:

- الكشف عن ظهور أو إدخال متغيرات جينية جديدة لـ SARS-CoV-2 داخل التراب الوطني،
- تقييم تأثير الطفرات على قابلية انتقال الفيروس وشدته،
- تقييم تأثير الطفرات على أداء طرق التشخيص الجزيئية والمصلية والمستضدية،
- تقييم تأثير الطفرات على فعالية اللقاح،
- تقييم وتأكيّد حالات الإصابة مرة أخرى بنفس السلالة الفيروسية.

البروتوكول يدور حول ثلاثة مقاربات حسب الأستاذ عبد الرحيم معروفي خلال ندوة عبر الإنترنت نظمها الجمعية المغربية للعلوم الطبية (SMSM) يوم الخميس 7 يناير 2021.

1. الأول يتعلق باكتشاف و رصد الطفرات ذات الأولوية. للقيام بذلك، تم تجميع قائمة بأهم الطفرات التي يجب الانتباه لها.

2. بمجرد اكتشاف إحدى هذه الطفرات ذات الأولوية ، يتم إجراء مزرعة خلوية فيروسية لتكون قادرة على إجراء دراسات التأثير

يرتبط هذا البديل بإمكانية انتقال أسرع. حيث لوحظ أن معدل انتشار متغير المملكة المتحدة يمكن أن يكون أكثر من 70% من الحالات مقارنة بفيروس SARS-CoV-2 العادي، مع نمو مؤشر R بمقدار 0.4.

في هذا الوقت، لا يوجد دليل يشير إلى أن البديل له تأثير على شدة المرض أو فعالية اللقاح.

السلالة B.1.351 (alias 20H / 501Y.V2)

يحتوي هذا المتغير على طفرات متعددة في بروتين S بما في ذلك K417T و E484K و N501Y. على عكس B.1.1.7 المكتشف في المملكة المتحدة، لا يحتوي هذا المتغير على حذف 70/69.

تم تحديد هذا المتغير لأول مرة في خليج نيلسون مانديلا، جنوب إفريقيا، في عينات تعود إلى أوائل أكتوبر 2020، ومنذ ذلك الحين تم اكتشاف الحالات خارج جنوب إفريقيا.

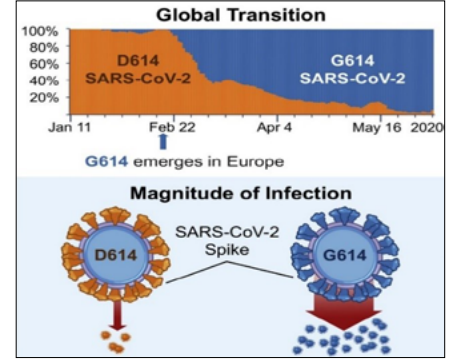
تم تحديد المتغير أيضًا في زامبيا في أواخر ديسمبر 2020، عندما بدا أنه البديل السائد في البلاد.

في هذا الوقت، لا يوجد دليل يشير إلى أن هذا البديل له تأثير على شدة المرض. هناك بعض الأدلة على أن إحدى طفرات البروتين، S E484K، قد تؤثر على تعادل الفيروس بواسطة بعض الأجسام المضادة متعددة النسيلة ووحيدة النسيلة.

السلالة P.1 (alias 20J / 501Y.V3)

المتغير P.1 هو فرع من السلالة B.1.1.28 تم الإبلاغ عنه لأول مرة من قبل المعهد الوطني للأمراض المعدية (NIID) في اليابان عند أربعة مسافرين من البرازيل ، تم أخذ عينات منهم أثناء فحص روتيني في مطار هانيدا خارج طوكيو.

تحتوي السلالة P.1 على 17 تغييرًا في الأحماض الأمينية و 3 عمليات حذف. يحتوي هذا المتغير على ثلاث طفرات في مجال ربط مستقبلات البروتين: N501Y، E484K، K417T.



الشكل 2: الانتقال الكلي من النموذج D614 إلى الشكل G614

لأول مرة، هو الشكل الأكثر انتشارًا في الجائحة العالمية. عند الأفراد المصابين ، يرتبط G614 بانخفاض قيمة CT لتقنية RT-PCR، مما يشير إلى ارتفاع الأحمال الفيروسية في الجهاز التنفسي العلوي، ولكنه لا يزيد من شدة المرض أو الامتانة⁽⁴⁾ الشكل 2 .

السلالة B.1.1.7 (alias 20I / 501Y.V1 Variant of Concern (VOC) (01/202012)

يحتوي هذا المتغير على طفرة في مجال ربط مستقبلات (RBD) للبروتين S في الموضع 501، حيث تم استبدال الأسباراجين (N) بالتيرازين (Y) N501Y (Y) يحتوي هذا البديل أيضًا على العديد من الطفرات الأخرى، بما في ذلك:

• الحذف 70/69 الذي حدث بشكل عفوي عدة مرات وربما يؤدي إلى تغيير في شكل البروتين S.

• P681H : بالقرب من موقع انشقاق فوريين furine S1/S2، وهو موقع يتميز بتنوع كبير في الفيروسات التاجية. ظهرت هذه الطفرة أيضًا بشكل تلقائي في عدة مناسبات.

• كودون التوقف ORF8 (Q27stop): طفرة في ORF8، وظيفتها غير معروفة.

يُعتقد أن هذا البديل ظهر لأول مرة في المملكة المتحدة في سبتمبر 2020. ومنذ 20 ديسمبر 2020، أبلغت عدة دول عن حالات سلالة B.1.1.7، بما في ذلك المغرب (الحالة الأولى في

rendant-le-sars-cov-2-plus-dangereux-vraiment/41099/ consulté le 2020/01/

3. Huang, Y., Yang, C., Xu, Xf. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacol Sin 41, 1141–1149 (2020).
4. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
5. CDC, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html> consulté le 2020/01/
6. <https://www.medias24.com/nouvelles-souches-du-coronavirus-le-plan-national-de-surveillance-genomique-renforce-15639.html> consulté le 2020/01/

تأكد أي تجربة سريرية، حتى الآن ، أن الفيروس مقاوم للتطعيم.

ومع ذلك، فإن حقيقة أن الطفرات تتراكم في البروتين السطحي يمكن أن تعني أن اللقاحات قد تصبح، بعد فترة طويلة من الزمن، أقل فعالية إلى حد ما. مما سيجبر مطوري اللقاحات على تكيف منتجاتهم لضمان قدرتها على استهداف أنواع جديدة من الفيروس.

المراجع:

1. Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P et al. Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. Ann Lab Med. 2021 Mar 1;41(2):129138-.
2. INSERM, <https://presse.inserm.fr/des-mutations->

المختلفة، لا سيما اختبارات الفوعة virulence والعدوى، لمعرفة ما إذا كانت إمكانية العدوى قد زادت أو انخفضت أو بقيت دون تغيير، وكذلك دراسة ما يسمى التعادل المصلي، لتقييم تأثير هذه الطفرة على بنية الفيروس، وكذلك فعالية الأجسام المضادة التي تثيرها الفيروسات، 3. بعد ذلك، يتم إجراء تسلسل الجينوم الكامل للحصول على بيانات عن التوقع الكامل للطفرة والحصول على المعطيات التي تمتاز بها.⁽⁶⁾

خاتمة:

لا تعد طفرات SARS-CoV-2 سببا لتجنب أو تخطي أي من اللقاحات لأنها لا تزال فعالة، ولم