درجات اجتماعی نیز معکوس شود. در گونه‌هایی که رقابت برای کسب موقعیت بالا از نظر انرژی ضروری است، همان طور که در سلسله مراتب مبتنی بر رقابت فیزیکی وجود دارد (۱۲۷،۸۳)، افراد عالی رتبه نشان داده‌اند که سطح گلوکوکورتیکوئید بالاتری دارند، مسیرهای مرتبط با التهاب را تنظیم می‌کنند و تجربه "پیری زیستی" تسریع شده (بر اساس کوتاه شدن تلومر و پیش بینی ساعت اپی ژنتیک) را نشان داده‌اند (۷۹، ۸۴، ۱۲۷، ۱۷۲). چنین نتایجی تأکید می‌کند که انواع سیستم‌های اجتماعی می‌توانند درجات مختلفی را ایجاد کنند. درک اینکه، با استفاده از روش‌های مقایسه‌ای تکاملی در بین گونه‌ها ممکن است راه‌هایی برای جدا کردن تغییرات محیطی اجتماعی از پیامدهای منفی آن بر سلامتی در انسان آشکار شود.

این مقاله ترجمه‌ای است از :

Noah Snyder-Mackler, Joseph Robert Burger, Lauren Gaydosh, Daniel W. Belsky, Grace A. Noppert, Fernando A. Campos, Alessandro Bartolomucci, Yang Claire Yang, Allison E. Aiello, Angela O'Rand, Kathleen Mullan Harris, Carol A. Shively, Susan C. Alberts, Jenny Tung. 2020. Social determinants of health and survival in humans and other animals. Science, 368 (6493). https://doi.org/10.1126/science.aax9553

منابع

لطفاً برای دسترسی به منابع به وبسایت مجله به آدرس https://www.ijbio.ir مراجعه کنید.

ویروس‌ها برای انتشار در موجود زنده از فیزیولوژی بافت استفاده می‌کنند

آزیتا پروانه تفرشی* و مرتضی احمدزاده درینسو

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

چکیده

ویروس‌ها عوامل بیماری‌زایی هستند که برای انتشار به شدت به میزبانشان وابسته هستند. در طی سال‌ها تکامل همزمان، ویروس‌ها در استفاده‌ی از زیست شناسی و فیزیولوژی سلول میزبان به منظور تکثیر و انتشار بهینه ماهر شده اند. ما در این مقاله برای فهم انتشار ویروس ابتدا مفاهیم به دست آمده از مطالعات انجام گرفته بر روی کشت سلول در محیط *In vitro* را به طور مختصر بیان می‌کنیم. سپس به بازبینی نتایج مطالعات انجام شده بر روی حیوانات زنده می‌پردازیم تا مشخص کنیم ویروس‌ها برای انتشار در میزبان چگونه از جریان طبیعی مایعات بدن، ساختار خاص بافتی، و الگوهای چرخش و مهاجرت سلولی استفاده می‌کنند. برای طراحی استراتژی‌های ضد ویروسی‌ای که از انتشار ویروس جلوگیری می‌کنند، فهم فیزیولوژی بافت یک امر حیاتی است.

واژگان کلیدی: تکامل همراه، انتشار ویروس، انتقال سلول به سلول، سیناپس ویروس

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: aptafreshi@yahoo.com

ویروس‌ها می‌توانند با انتشار از فضای خارج سلولی از سلول آلوده به سلول غیرآلوده انتقال یابند. به این فرایند، انتقال عاری از سلول (cell-free transmission) گفته می‌شود (شکل 1A). متقابلا به فرایندی که در آن ویروس‌های متصل شده به سطح سلول به کمک اتصالات سلولی به سلول‌های مجاور منجر به آلوده سازی می‌شوند، انتقال سلول به سلول نامیده می‌شود (برای مرور منابع ۱ تا ۵ را ببینید). انتقال وابسته به اتصال، بسته به اینکه آیا سلول‌های دهنده آلوده شده اند یا نه، به چند دسته تقسیم بندی می‌شوند. توانایی سلول‌های دهنده ی آلوده در ایجاد اتصال سلول به سلول با سلول‌های غیرآلوده، به وسیله‌ی مفهوم سیناپس ویروسی توضیح داده می‌شود (شکل 1B) (۶ و ۷). در مقابل، توانایی سلول دهنده‌ی آلوده نشده در به دام انداختن ویروس‌ها و انتقالشان به سلول هدف مورد نظر، تراآلودگی (trans-infection) نامیده می‌شود (شکل 1C) (۸ و ۹).

اتصال سلول به سلولی که طی تراآلودگی ایجاد می‌شود نیز سیناپس آلوده کننده نامیده می‌شود (۹). در محیط *in vitro*، انتقال وابسته به اتصال در بسیاری از ویروس‌های پوشش دار شامل ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، ویروس تی-لنفوتروپیک انسانی (HTLV) و ویروس لوسمی موشی (MLV) دیده شده است (۶، ۱۰، ۱۱ و ۱۲). انتقال ذرات ویروسی با بهره گیری از تکنیک میکروسکوپی سلول‌های زنده (live imaging) در بین فیبروبلاست‌های آلوده و آلوده نشده، سلول‌های T آلوده و آلوده نشده، بین سلول‌های دندریتی (DCs) و سلول‌های T، و همچنین بین ماکروفاژها و سلول‌های T رؤیت شده است (۱۴-۱۰). سیناپس‌های ویروسی و تراآلودگی در حیوانات زنده نیز گزارش شده اند که این امر امکان انتشار ویروسی به وسیله‌ی هر دو فرایند ذکر شده را در شرایط *in vivo* نشان می‌دهد.

انتقال سلول به سلول ویروس در سیناپس ویروسی

بعضی از ویروس‌ها طوری تکامل یافته اند تا از ارتباطات سلول به سلول موجود استفاده کنند، مانند استفاده از ارتباطات سیناپسی برای انتشار بین نورون‌ها (۱۶ و ۱۷). از طرفی دیگر ویروس‌ها قادر هستند برای انتقال خود ارتباطات سلول به سلول جدیدی را ایجاد و یا باعث پایداری برهمکنش‌های بین سلولی موقت شوند. سلول‌های آلوده بهherpes simplex virus به طور فعال جذب پایانه‌های عصبی می شوند و با ایجاد ارتباطات سلولی و انتقال ویروس باعث القای مهاجرت سلول‌های پوستی می‌شوند (۱۸ و ۱۹). بیان گلیکوپروتئین پوششی ویروس‌ها توسط سلول‌های آلوده به رتروویروسها باعث پایدارسازی برهمکنش‌های سلولی بین سلول‌های ایمنی مهاجر شده و به این ترتیب باعث انتقال ویروس‌ها می شود (۶، ۷ و ۲۰).

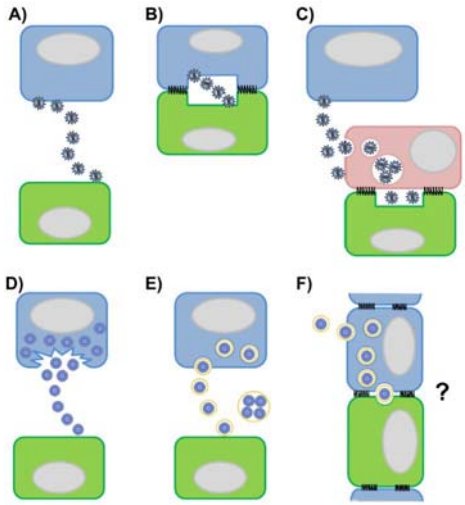
به منظور شناسایی انتقال ویروسی توسط ارتباطات سلولی بین سلول‌های تولید کننده‌ی ویروس و سلول‌های آلوده نشده، باید از تکنیک‌های تصویربرداری مانند میکروسکوپی هم کانون زمان گریز (time-lapse confocal microscopy) استفاده کرد (۲۱).

سیناپس‌های ویروسی برای اولین بار در کشت‌های ترکیبی شامل سلول‌های T آلوده به HTLV و HIV و سلولهای غیرآلوده شناسایی و معرفی شدند (۶، ۷ و ۲۲).

ارتباطات سلولی مشابهی نیز در ویروس‌های دیگر مشاهده شده اند (۱۰، ۲۳ و ۲۴). به دلیل برهمکنش‌های گلیکوپروتئین ویروسی با گیرنده سلول هدف، به سرعت ارتباطات سلولی محکمی ایجاد می‌شوند و موجب انباشته شدن پروتئین‌های ویروسی و عوامل سلولی در محل ارتباط سلول به سلول می‌شوند. همانند ساختار فرامولکولی سیناپس‌های نورونی و سلولهای ایمنی (۲۶ و ۲۷)، سیناپس‌های ویروسی سلول‌های آلوده به HIV نیز انباشت پروتئین‌های ویروسی Gag و Env و گیرنده‌های سلولی CD4 و CXCR4 را در خود دارند که توسط اتصال چسبنده‌ی مولکول چسبنده ی بین سلولی از نوع ۱ (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) و آنتی ژن مرتبط به عملکرد لنفوسیت از نوع ۱ (lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1) احاطه شده اند (۱۱، ۲۵، ۲۸ و ۲۹). در این فرایند، مسیرهای پیام‌رسانی مشابه فعال شدن سلول T در سیناپس‌های ایمنی القا می-شوند (۲۷). اتصال HIV gp120 به CD4 و اتصال ICAM-1 به LFA-1 تا حدودی باعث فعال سازی مسیرهای پیام-رسانی در گیرنده سلول T (TCR) و در نتیجه باعث کاهش مهاجرت و قطبیت سلول می شود (۳۲-۲۸). سپس سرهم شدن (assembly) و آزادسازی ویروس در محل اتصالات سلول به سلول تمرکز می یابد. در مورد MLV، جوانه زدن ویروسی در مناطقی از غشای سلولی متمرکز می‌شود که در آن‌ها تجمع Env در تقابل سلول با سلول باعث شروع فراخوانی Gag می شود (۱۲ و ۳۳). در مقابل، سرهم شدن HIV به سمت مناطق اتصالات سلول به سلول سوق داده می‌شود و این امر از طریق قطبیت اسکلت سلولی و دستگاه ترشحی سلول (۳۴ و ۳۵)، و همچنین تجمع اندامک‌هایی مانند میتوکندری در محلی خاص به وقوع می‌پیوندد (۳۶). آنالیز ساختاری سیناپس ویروسی بین سلول‌های T یا استروسیت‌های آلوده و غیرآلوده به HIV بیانگر ساختاری پیچیده است که تفاوت‌های مخصوص در معماری اتصال سلولی و پراکندگی مناطق جوانه زدن و آزادسازی ویروس را شامل می شود (۳۷ و ۳۸). در یک مطالعه جدید که درباره‌ی سیناپس ایمنی است، جزئیات مکانیسم قطبیت Gag و آزاد سازی ویروس در تقابل سلول به سلول بررسی شده است (۳۹). مشاهده‌ی اتصالات سلولی بین سلول‌های T و سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی ژن (antigen presenting cells) توسط میکروسکوپ الکترونی،

حاکی از تشکیل تعداد زیادی میکرووزیکول در مرکز اتصال و انتقال وزیکول‌های حاوی TCR است.

کمپلکس‌های طبقه بندی کننده‌ی اندوزومی که مورد نیاز اجزای ماشین انتقال (ESCRT)[1] هستند شامل ژن ۱۰۱ مستعد تومور شدن(tumor susceptibility gene 101; Tsg101) و پروتئین ۴ واکوئولی مربوط به طبقه بندی پروتئین‌ها (vacuolar protein sorting-associated protein 4, Vps4) می‌باشند که به ترتیب برای طبقه بندی محموله‌ها (cargo) و بریدن میکرو وزیکول‌ها از غشای پلاسمایی ضروری اند.



شکل ۱- مسیر *in vitro* انتشار ویروس به سلول. (**A-C**) ویروس‌های پوشش دار با سلول میزبان تکامل یافته اند تا به طور کارامدی از یک سلول آلوده (سلول‌های آبی رنگ) به سلول غیر آلوده (سلول های سبز رنگ) انتقال یابند. انتقال بدون نیاز به سلول ویروس‌های پوشش دار به وسیله‌ی انتشار از طریق محیط خارج سلولی بعد از جوانه زنی از سلول آلوده (A). سلول آلوده شده‌ی مولد ذرات ویروسی را از طریق سیناپس ویروسی به سلول متصل شده انتقال می‌دهد (B). برای ترا آلودگی، ذرات ویروسی خارج سلولی توسط سلولی که خود آلوده نمی‌شود (سلول‌های صورتی) به دام افتاده و سپس به سلول هدف در سیناپس آلودگی موجود در اتصال سلول به سلول ارائه می‌شود (C). (**D-E**) ویروس‌های بدون پوشش می‌توانند بعد از لیز سلولی از سلول آلوده شده آزاد شوند (D) یا بدون لیز سلولی به وسیله‌ی کسب موقتی غشای میزبان آزاد سازی انجام گیرد تا توسط انتقال بدون نیاز به سلول، سلول‌های هدف مستعد را آلوده کند (E). پنل (**F**) یکی از فرضیه‌های انتقال سلول به سلول ویروس‌های بدون پوشش را نشان می‌دهد که بعد از آزاد سازی قطبی، در مناطق اتصال سلولی غشای میزبان را تسخیر می‌کنند. بیضی‌های خاکستری، هسته سلول را به نمایش می‌گذارند.

[1] Endosomal Sorting Complexes Required for Transport

نکته قابل توجه این است که پل پروتئین Gag در HIV قادر به هماهنگی برای جوانه زدن غیروابسته به Env در منطقه اتصال سلولی و قطبیت توسط TCR متصل به لیگانداست. این مطالعه نشان می‌دهد که HIV می‌تواند بین سلولهای ایمنی انتشار یابد واین کار را با استفاده از ویژگی‌های اساسی سیناپس ایمنی برای انتقال ماده به سلول‌های دیگرانجام می دهد.

انتقال ویروس توسط تراآلودگی

پیشرفت‌های تکنیکی در میکروسکوپی، مانند میکروسکوپی هم‌کانون زمان گریز و توموگرافی الکترونی، به محققان توانایی کسب بینش در سازماندهی سیناپس‌های آلودگی را که طی ترا آلودگی ویروس ایجاد می‌شوند داده است. دیده شده است که DC های مشتق شده از مونوسیت‌ها (MDDCs)[2] در محیط In Vitro به ذرات HIV متصل می-شوند و سپس با سلول‌های T بیان‌کننده‌ی گیرنده‌ی ویروسی، سیناپس آلودگی تشکیل می‌دهند (۹ و ۴۰). ذرات ویروس توسط MDDC ها به محفظه‌های حاوی ویروس متصل شده یا وارد آن‌ها می‌شوند. این امر از طریق برهمکنش آن‌ها با لکتین‌های نوع C موجود در MDDC های نابالغ (۴۱ و ۴۲) یا لکتین نوع CD169/Siglec-1 I انجام می‌گیرد. تراآلودگی HIV و MLV که به CD169 وابسته است در ماکروفاژها و مونوسیت‌ها نیز مشاهده شده است (۱۵، ۴۸، ۴۹ و ۵۰). بعد از آنکه اتصال به سلول شروع شد، بازآرایی محفظه‌های حاوی ویروس در محل اتصال، با انباشت گیرنده‌ها و مولکول‌های چسبندگی سلولی همراه می‌شود تا برای انتقال ویروس اتصالات طولانی مدت را ایجاد کنند (۹، ۴۱، ۵۱ و ۵۲). اکتین‌های قشری اسکلت سلولی و مسیرهای طبقه بندی غشایی (sorting pathways)، باعث تسهیل انتقال ویروس به درون سلول‌های هدف می شوند (۴۰، ۵۳، ۵۴ و ۵۵). دندریتهای شبه ورقه‌ای مشتق شده از غشای پلاسمایی در MDDC ها ، منطقه‌ی اتصال سلولی حفاظت شده ای را ایجاد می‌کنند. به منظور آلوده سازی، فیلوپودیاهایی که از سلول‌های CD4+ T بیرون زده اند درون این ریز محیط (microenviroment)، با ذرات HIV در سطوح قابل دسترس محفظه‌های حاوی ویروس اتصال برقرار می‌کنند (۴۰ و ۵۶). میکروسکوپی سلول‌های زنده، ماهیت بسیار پویای

[2] Monocyte-Derived Dendritic Cells

سیناپس‌های آلودگی را تایید می‌کند (۵۱). تمایز و افتراق انواع انتقال ویروسی می‌تواند بسیار دشوار باشد. این انواع شامل نوع سلول به سلول و به سیناپس‌های ویروسی که به طور گسترده در سلول‌های T دیده می‌شوند، و نوع انتقال به روش مسیرهای ترا آلودگی با واسطه ی سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی ژن هستند. برخی از HIV های جدا شده قادر به آلوده سازی ماکروفاژها هستند (۵۹-۵۷). علاوه بر این، ماکروفاژها قادر به بلع سلول‌های T آلوده شده به HIV هستند که این امر موجب آلوده سازی کارامد و متقابلا انتشار سلول به سلول ویروس می‌شود (۶۰ و ۶۱).

انتقال ویروس‌های بدون پوشش

مفهوم انتقال ویروسی وابسته به اتصال به مواردی اطلاق میشود که ویروس‌های پوشش دار از غشای سلولی جوانه می‌زنند. به تازگی این نظریه عمومی که آزاد سازی ویروس‌های بدون پوشش از طریق تجزیه صورت می گیرد (شکل 1D) دچار چالش شده است (۶۲). نشان داده شده است که HepA، HepE و poliovirus توسط ایجاد یک غشای موقت از سلول دست نخورده خارج می‌شوند (شکل 1E) (۶۶-۶۳). گزارشات قدیمی نیز نشان دهنده‌ی آزاد سازی poliovirus و SV40 از راس سلول‌های قطبی و بدون از دست رفتن سلول زنده‌مانی است (۶۷ و ۶۸). از نظر مکانیسم عمل، مسیر اتوفاژی و ماشین ESCRT به عنوان عوامل اصلی در حصول موقتی غشا و آزاد سازی بدون لیز سلولی در پاره ای از ویروس‌های بدون غشا شناسایی شده اند (۶۴، ۶۶، ۶۹، ۷۰ و ۷۱). به دلیل مشاهده‌های اخیر که حاکی از آزادسازی بدون لیز سلولی و دارای قطبیت هستند، بهتر است مطالعات آینده بر روی انتشار ویروس‌های بدون پوشش، به نقش انتقال سلول به سلول وابسته به اتصال، پرداخته شود (شکل 1F).

فواید انتقال سلول به سلول برای بیماری‌زایی ویروس

مطالعات متعددی نشان می‌دهند که برای انتشار ویروس انتقال وابسته به اتصال یک امتیاز محسوب می‌شود و در نتیجه در بیماری‌زایی نقش دارد. مطالعات اولیه نشان دادند که انتقال وابسته به اتصال می‌تواند چند ده برابر از آلوده سازی با ویروس به تنهایی (بدون نیاز به سلول) کارامدتر باشد (۷۲ و ۷۳). مطالعه جامعی بر روی انتقال HIV با دو روش انتقال سلول به سلول و روش انتقال بدون نیاز به سلول نشان داد که انتشار وابسته به اتصال HIV نتیجه‌ی ویژگی‌های خاص دهنده (donor) و سلول هدف (target cell) است (۷۴). آلوده سازی وابسته به اتصال در HIV مشکلات انتقال بدون نیاز به سلول را که عملا بر سلول دهنده یا گیرنده اعمال می‌شود را مرتفع ساخته است. برای مثال، میزان پایین انتقال ویروس که یا به دلیل میزان کم بیان گیرنده یا وجود عوامل محدود کننده‌ی سلولی رخ داده، می توان توسط آلوده سازی سلول به سلول و نه آلودگی عاری از سلول مرتفع کرد (۷۷-۷۴). انتقال وابسته به اتصال ویروس از طریق سیناپس‌های ویروسی یا سیناپس‌های آلودگی، منجر به رهایی ویروس‌ها از تأثیر پذیری از برخی آنتی‌بادی‌های خنثی کننده می شود (۴۷، ۷۴، ۸۱-۷۸). تعدادی از مطالعات نشان داده اند که انتقال سلول به سلول در HIV موجب بالاتر بودن میزان پیش‌ویروسها در سلول‌های هدف آلوده می‌شود (۷۴، ۸۲ و ۸۳). بعلاوه اگر چه HIV-1 از طریق سلول به سلول قادر به مغلوب کردن داروهای ضد رتروریروسی به صورت منفرد بود، ولی این توانایی را در مقابل داروهای ترکیبی نداشت که این امر نشان دهنده‌ی آن است که توانایی مهار آلودگی بالای چندگانه ویروسی از ویژگی‌های ART کارامد است (۸۴ و ۸۵). جالب توجه اینکه، آلودگی بالای چندگانه ویروسی موجب مرگ سلول هدف توسط آپاپتوز و یا پایروپتوز می‌شود، و این نیازمند به انتقال سلول به سلول HIV است (۸۹-۸۶).

انتقال ویروس در شرایط *In vivo*

مطالعات انتقال سلول به سلول ویروسی انجام گرفته در محیط *in vitro* که در بالا نیز ذکر شدند، بسیاری از مفاهیم و جزئیات مکانیسم انتقال ویروسی را آشکار ساخته اند. اما اینکه به چه میزان این فرایندها در انتشار ویروس در شرایط موجو زنده *in vivo* دخالت دارند هنوز به میزان زیادی نامشخص باقی مانده است. برای فهم انتشار ویروس و توسعه‌ی استراتژی‌های ضد ویروسی، مطالعه بر روی حیوانات زنده و بافت‌های جدا شده ضروری است. مشابه تاثیری که میکروسکوپی همکانون زمان گریز بر مشاهده‌ی انتقال ویروس در کشت بافت داشت، تکنیک‌های تصویربرداری موجود زنده مانند تصویربرداری در شرایط *in vitro* بیولومینسانس و میکروسکوپی فوتون چندگانه نیز

در حال باز کردن دریچه‌های جدید برای ردیابی مستقیم انتشار ویروس در حیوانات زنده است.

انتشار سیستماتیک ویروسی

توسط ویروس آزاد و سلول‌های مهاجر

تنها تعداد محدودی از مطالعات شروع به حل مسئله‌ی چگونگی انتشار ویروس در بافت‌های پیچیده‌ی موجودات زنده کرده اند. بسیاری از ویروس‌ها در سطوح مخاطی یا پوست وارد میزبان می‌شوند و سپس بر اساس گرایش سلولی‌شان برای تکثیر و انتقال از میزبان به میزبان دیگر به بافت‌های مختلف انتشار می‌یابند. این انتشار سیستماتیک با فیزیولوژی ارتباط نزدیکی دارد، چراکه اغلب بافت‌ها توسط سیستمی از مایع خارج سلولی متشکل از مایع میان بافتی، لنف و خون به یکدیگر متصل هستند (۹۰). مایع میان بافتی تمام سلول‌های بافت را دربر می‌گیرد و مواد غذایی ضروری و همچنین راهکارهای مورد نیاز بقا را مهیا می‌سازد. این مایع از پلاسمای خون فیلتر شده‌ی مویرگی نشات می‌گیرد و در نتیجه ترکیب مشابه آن را دارد. بعد از ترک بافت، مایع میان بافتی در رگ‌های اولیه‌ی سیستم لنفاوی جمع می‌شود که این خود باعث بیشتر و پیچیده‌تر شدن آن می‌شود. این مایع میان بافتی جمع شده از این لحظه به بعد لنف نامیده می‌شود. تعداد زیادی از رگ‌های لنفی، لنف را از مناطق مختلف بدن جمع‌آوری می‌کنند و آن را در سیاهرگ‌های زیر چنبری به سیستم گردش خون تخلیه می‌کنند تا چرخه را ببندند.

جریان سیستمیک و قرارگیری بافت لنفاوی در طول رگ‌ها باعث پایش بافت توسط سیستم ایمنی می‌شود تا در مقابل عوامل بیماری‌زا محافظت و برای مهاجرت سلول‌های ایمنی شبکه‌ای ایجاد شود. البته جریان دائمی مایع خارج سلولی درون میزبان سیستم کارامدی را برای انتشار ویروس‌ها به فواصل دور نیز مهیا می‌کند.

انتشار سلول به سلول

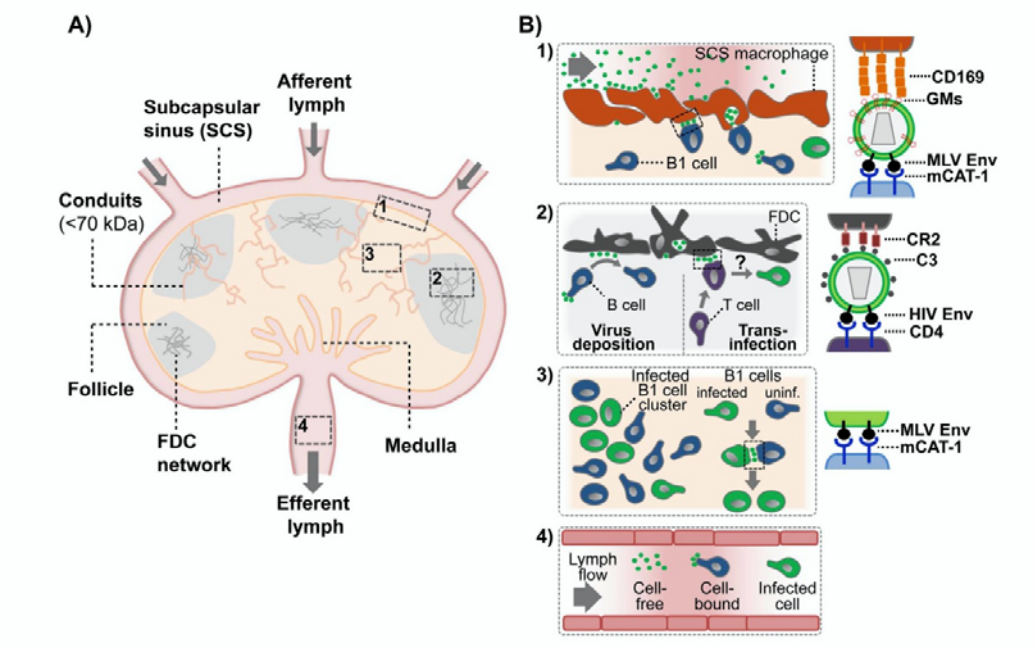
ویروس مشتق شده از لنف در بافت لنفاوی

انتقال ویروس آزاد تا زمان رسیدن به جمعیتی از سلول‌های حساس توسط مایع خارج سلولی صورت می گیرد. سدها و موانع فیزیکی در سطوح تقابلی بافت–مایع خارج بافتی دسترسی ویروس به سلول‌های هدف واقع در بافت‌ها را محدود می‌کند. برای مثال بافت‌های لنفاوی ثانویه مانند گره‌های لنفاوی طوری طراحی شده اند که قادر به فیلتر کردن و تصفیه ی کارامد لنف هستند (شکل 2A). تنها مولکول‌های کوچک (<70kDa، <5nm) می‌توانند به راحتی از طریق مجرا وارد گره لنفاوی شوند تا به طور مستقیم با سلول‌های ایمنی ارتباط برقرار کنند (۱۰۵–۱۰۳). ذرات بزرگ‌تر در لنف باقی می‌مانند یا با سلول‌های ایمنی در سطوح مواجهه با یکدیگر برهمکنش می‌کنند. صافی بین کورتکس و سینوس گره لنفی توسط لایه‌ای از ماکروفاژهای مخصوص ساکن در بافت و سلول‌های اندوتلیال لنفاوی سازماندهی شده است و نقش مهمی را در پایش ایمنی لنف بر عهده دارد (۱۰۶ و ۱۰۷). ماکروفاژهای پوشاننده‌ی سطح سینوس می‌توانند عوامل بیماری زا را به دام بیندازند تا انتشار عمومی آنها را متوقف کنند، کمپلکس‌های ایمنی را به سلول‌های ایمنی ارائه دهند و از طریق فراخوانی سلول‌های مؤثر به قسمت کف سینوس زیرکپسولی (SCS) پاسخ‌های ایمنی را هماهنگ سازند (۱۰۸). سازه‌ی بافتی مشابهی نیز در منطقه حاشیه ای طحال یافت می‌شود که باعث پایش خون می‌شود (۱۰۹).

ویروس‌ها مکانیسم‌هایی را برای غلبه بر این سد و در نتیجه دسترسی به بافت میزبان و آلوده سازی لنفوسیت‌های مستعد موجود در بافت مجاور زیرین ایجاد کرده اند. رتروویرس‌های HIV و MLV مشتق شده از مایع خارج سلولی در شرایط *in vivo* توسط ماکروفاژهای پوشاننده‌ی سینوس گره‌های لنفاوی و طحال زهکشی و فیلتر می‌شوند (شکل 2B، box 1) (۱۵). همانطور که قبلا در محیط *In vitro* نشان داده شده (۴۶–۴۳)، به دام انداختن ویروس-ها با شناسایی گانگلیوزیدهای موجود در غشای رتروویروس‌ها توسط لکتین CD169 نوع I انجام می‌گیرد (۱۵). به همین صورت نیز به نظر میرسد رتروویروس‌ها از عملکرد ذاتی ماکروفاژهای +CD169 برای به دام انداختن اگزوزوم‌هایی که گانگلیوزیدها را حمل می‌کنند استفاده می‌کنند (۱۱۰ و ۱۱۱). MLV ها در *In vivo* در فرورفتگیهای عمیق غشای پلاسمایی (deep plasma membrane studies) ماکروفاژهای SCS یافت شدند و این همانند DCهای مشتق شده از مونوسیت‌ها و ماکروفاژهایی بود که در شرایط *In vitro* دیده شده بودند (۴۷، ۵۱، ۱۱۴–۱۱۲). به وسیله‌ی میکروسکوپی درون موجود زنده، انتقال

MLV از ماکروفاژهای SCS به سلول‌های B به طور مستقیم قابل مشاهده است (۱۵). بعد از ترا آلودگی، سلول‌های B در شرایط *In vivo* با سلول‌های مستعد سیناپس‌های ویروسی وابسته به غشا تشکیل می‌دهند تا آلودگی را تشدید کنند (شکل 2B، box 3) (۱۵ و ۱۱۵). این مطالعات نشان می‌دهند که ویروس می‌تواند از روش انتشار به وسیله‌ی مایع خارج سلولی برای طی کردن مسافت طولانی استفاده کنند و سپس با بکار گیری CD169 موجب گرد همآیی ذرات ویروسی شوند که از آن به منظور تراآلودگی کارامد لنفوسیت‌های مستعد و به دنبال آن برای انتشار در بافت‌های لنفاوی، استفاده کند.

علاوه بر این موارد، ممکن است سیستم کمپلمان دسترسی ویروس به بافت و به دنبال آن انتقال درون بافت را تسهیل کند. ذرات HIV مشتق شده از لنف در فولیکول‌های سلول B گره‌های لنفی، بر روی سلول‌های دندریتیک فولیکولار تجمع می‌یابند (شکل 2B، box 2) (۱۱۶ و ۱۱۷). قابل توجه اینکه انتقال ذرات HIV مشتق شده از لنف به درون فولیکول‌های سلول B وابسته به گونه نبوده و در عدم حضور آنتی‌بادی های اختصاصی HIV رخ می‌دهد (۱۱۷ و ۱۱۸).



شکل ۲– مدلی از سازماندهی ساختار گره لنفی (A) و مسیر انتقال ویروس در شرایط *In vivo* (بافت محلی، سیستمیک) (B). (**A**) لنف از طریق رگ-های لنفاوی آوران به گره‌های لنفی زهکش می‌رسند و وارد گره لنفی سینوس زیرکپسولی (SCS) می‌شوند. مولکول‌های کوچک (70 kDa >) برای فیلتراسیون توسط سلول‌های ایمنی به وسیله‌ی مجراها به قشر گره لنفی دسترسی پیدا می‌کنند [98-100]. ماکروفاژهای پوشاننده‌ی سینوس و DCها لنف را به منظور پیدا کردن آنتی‌ژن، کمپلکس‌های ایمنی و عوامل بیماری‌زا پایش می‌کنند. لنف فیلترشده در مدولا جمع آوری شده و از طریق رگ لنفی وابران گره لنفی را ترک کرده و وارد گره‌های لنفی بعدی می‌شود. فولیکول‌های سلول B که همراه با استرومایی از شبکه‌ی سلولی سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDC) هستند، در ارتباط نزدیک با جریان SCS هستند. مثال‌هایی از انتقال ویروس در شرایط *n vitro* (Boxes 1-4) در (B) خلاصه شده اند. (**B**) مسیرهای انتقال رتروویروس‌ها درون بافت لنفاوی و انتشار سیستمیک. (۱) ماکروفاژهای بیان کننده‌ی CD169 از طریق شناسایی گانگلیوزیدهای (GMs) داخل غشای ویروسی، MLV و HIV مشتق شده از لنف را به دام می اندازند. در مورد MLV، ماکروفاژهای SCS با گیرنده-ی MLV (ترنسپرتر آمینواسید کاتیونیک موشی، mCAT-1) سلول‌های بیان کننده‌ی B-1 ارتباط پایداری را برقرار می‌کنند تا این سلول ها را آلوده کنند. (۲) سلول‌های B می‌توانند به منظور تراآلودگی سلول‌های T، ذرات HIV را بر روی FDCهای موجود در فولیکول‌های سلول B انباشته کنند. اتصال ویروس به پروتئین C3 کمپلمان و گیرنده‌های ۲ کمپلمان (CR2) بستگی دارد. (۳) سلول‌های B1 آلوده شده به MLV در گره‌های لنفی آلوده شده‌ی پشت زانو به صورت مجموعه یافت می‌شوند. سلول‌های آلوده شده با سلول‌های آلوده نشده سیناپس‌های ویروسی وابسته به mCAT1 تشکیل می‌دهند. (۴) انتشار ویروس HIV در مسافتهای طولانی درون لنف می‌تواند توسط ویروس آزاد، ویروس متصل به سلول یا مهاجرت سلول‌های آلوده به HIV میانجی‌گری شود. ویروس‌ها به صورت گوی‌های سبز رنگ نشان داده شده اند.

از نظر مکانیسم عمل، مشخص شده است که HIV عوامل سیستم کمپلمان مانند C3 را بر روی سطح خود قرار می-دهد تا اتصال به سلول را از طریق گیرنده کمپلمان ۲ (CD21) میانجی‌گری کند (۱۲۲-۱۱۹). سلول‌های B بیان کننده‌ی CD21 و سلول‌های دندریتیک فولیکولار می‌توانند به HIV تسخیر کننده ی کمپلمان متصل شوند تا HIV در شرایط *In vitro* به سلول‌های T منتقل شود (۱۲۰، ۱۲۳ و ۱۲۴). مسدود کردن CD21 در هر دو حالت *In vitro* و *In vivo*، از تجمع HIV بر روی سلول‌های دندریتیک فولیکولار و سلول‌های B جلوگیری می‌کند (۱۲۵-۱۲۳). مسیرهای انتقال مشابهی نیز برای کمپلکس‌های ایمنی با ویروس ورم لثه تاولدار و HIV gp120 محلول گزارش شده‌اند (۱۲۹-۱۲۶).

برای ارائه‌ی طولانی مدت آنتی ژن بعد از انتقال با واسطهٔ سلول B، کمپلکس‌های ایمنی درون یک محفظه‌ی در حال چرخه بر روی شبکه ی سلول‌های دندریتیک فولیکولار دست نخورده باقی می‌مانند (۱۳۰). همچنین شبکه‌ی سلول‌های دندریتیک فولیکولار موجود در فولیکول‌های سلول B می‌تواند ذرات HIV را برای مدت طولانی نگه دارد و بنابراین می‌توان گفت به عنوان مخزن عمل می‌کند (۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸ و ۱۳۱). با توجه به اینکه سلول‌های دندریتیک فولیکولار فاقد قدرت بیان CD4، به HIV آلوده نمی‌شوند (۱۲۴)، می توان گفت که HIV را توسط ترا آلودگی به سلول‌های T مستعد منتقل می‌کنند، فرایندی که ممکن است در شرایط *in vivo* نیز رخ دهد (شکل 2B، box 2).

نتیجه‌گیری‌ها

مطالعات انجام شده در محیط *in vitro* درباره‌ی انتقال ویروس، برای شناسایی مکانیسم انتشار سلول به سلول ویروسی بین انواع سلولی مشخص ضروری هستند. مشاهده‌ی انتقال سلول به سلول رتروویروس‌ها کمک کرد تا مفاهیم پایه‌ای سیناپس‌های ویروسی و آلودگی تعریف شوند، و جزئیات زیرسلولی پویایی را درباره‌ی تک تک مراحل تشکیل سیناپس و انتقال، مطرح کند. از طرفی هم نتایج مطالعات در شرایط *in vitro* قدمی را در راستای مطالعه‌ی انتشار ویروس در حیوانات زنده بر داشته اند. مطالعات *in vivo* اولیه مشخص ساخت که چگونه انتقال محلی و سیستماتیک ویروس به طور کارامدی تحت تاثیر فیزیولوژی بافت است. مکانیسم انتقال ویروس در محدوده ی بافتی شکل می‌گیرد و تحت تاثیر سدهای فیزیکی‌ای همچون رابط‌های بافت-مایع (لنف/گره لنف، خون/طحال)، جمعیت محلی سلول‌ها با تعویض محدود با ذخیره ی سلولی، یا مهاجرت سلولی با محدودیت مکانی، و برهمکنش سلول با سلول است. مطالعات *in vivo* برای درک انتقال ویروس حیاتی خواهد بود، چرا که هر بافت ترکیبی از مجموعه‌های سلولی تخصصی است که برای نمو، هموستازی و عملکرد به سیگنال‌های مخصوص بافتیِ صادر شده از سلول‌های مجاور بستگی دارند که اغلب در شرایط *in vitro* قابل بازسازی نیستند. پیشرفت-های ادامه دار در تکنیک‌های تصویر برداری *in vivo* به همراه مطالعات تصویربرداری با وضوح بالا به ایجاد فهم عمیق در مکانیسم انتشار ویروس و اینکه این دانش چگونه برای استراتژی‌های ضد ویروسی‌ای که با انتشار ویروس تداخل می‌کنند کمک خواهند کرد.

این مقاله ترجمه ای است از:

Viruses exploit the tissue physiology of the host to spread in vivo, Xaver Sewald, Nasim Motamedi, and Walther Mothes, *Curr Opin Cell Biol.* 2016 August ; 41: 81–90. doi:10.1016/j.ceb.2016.04.008.

منابع

لطفاً برای دسترسی به منابع به وبسایت مجله به آدرس https://www.ijbio.ir مراجعه کنید.