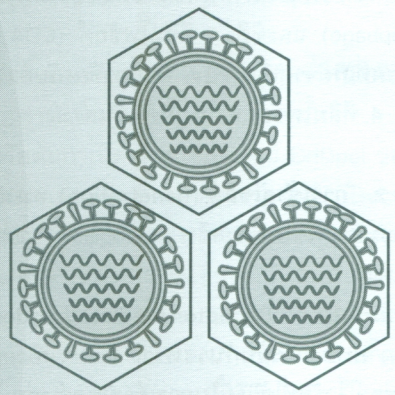
นายสัตวแพทย์ ดร.วศิน เจริญตัณธนกุล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์. คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่โจ้

280922

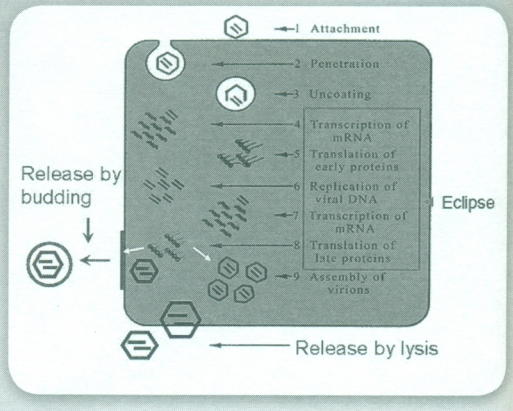
กลไกการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส



เชื้อไวรัสเป็นเพียงอนุภาคขนาดเล็กที่มีสารพันธุกรรมและโปรตีนเป็นองค์ประกอบเท่านั้น ไม่มีคุณสมบัติของการเป็นเซลล์ จึงไม่จัดว่าเป็นสิ่งมีชีวิต การที่เชื้อไวรัสสามารถก่อโรคได้นั้น ตัวเชื้อจะต้องมีความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในร่างกายของโฮสต์ (host) แต่ด้วยองค์ประกอบที่มีจำกัด เชื้อไวรัสจำเป็นต้องมีกลไกที่มีประสิทธิภาพ เพื่อให้สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในร่างกายโฮสต์ให้ได้ปริมาณมากที่สุด การเข้าใจกลไกการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสจะเป็นพื้นฐานที่สำคัญของการศึกษาเรื่องพืชสมุนไพรไทยต้านไวรัสและการผลิตยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพในอนาคต บทความนี้นำเสนอองค์ความรู้พื้นฐานเรื่องกลไกการแบ่งตัวของไวรัสประเภทต่างๆ เพื่อให้ผู้อ่านได้เห็นถึงความหลากหลายทางชีววิธีของการแบ่งตัวของไวรัส

การเพิ่มจำนวนของไวรัส มี 6 ขั้นตอน (ภาพที่ 1) ได้แก่

1. การสัมผัส (attachment) ได้แก่ การจับกันอย่างจำเพาะระหว่าง anti-receptor ของไวรัสกับตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์ของโฮสต์ (ภาพที่ 2) การสัมผัสนี้สามารถใช้อธิบายกลไกการเกิดโรคของไวรัสต่างๆ ได้ เช่น ไวรัสบางชนิดก่อโรคในมนุษย์เท่านั้น ไม่ก่อโรคในสัตว์ และไวรัสบางชนิดก่อโรคในสัตว์เท่านั้น ไม่ก่อโรคในมนุษย์ เพราะมนุษย์หรือสัตว์นั้นมีตัวรับต่อไวรัสนั้นๆ แตกต่างกัน หรือไวรัสบางชนิด เช่น ไวรัสพิษสุนัขบ้า สามารถก่อโรคได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด แต่ไม่ก่อโรคในสัตว์ปีกและสัตว์น้ำ เพราะมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีตัวรับต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าในขณะที่สัตว์ปีกและสัตว์น้ำไม่มี เป็นต้น นอกจากนี้ความจำเพาะนี้ยังสามารถอธิบายได้ถึงพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของโรคต่างๆ เช่น เชื้อไวรัส human immunodeficiency virus (HIV) ที่เป็นสาเหตุของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ ใช้ anti-receptor คือ gp120 จับกับตัวรับ คือ CD4 ซึ่งพบเฉพาะบนผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาวชนิดมาโครฝาจ (macrophage) และซีดี 4 ทีลิมโฟซัยต์ (CD4 T lymphocyte) เท่านั้น ดังนั้นโรคที่เกิดจากเชื้อ HIV จึงเกี่ยวข้องกับการที่ไวรัสทำลายมาโครฝาจและซีดี 4 ทีลิมโฟซัยต์ทำให้ภูมิคุ้มกันลดลง

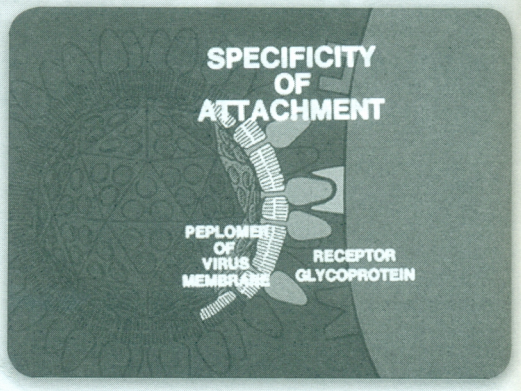


ภาพที่ 1 ภาพรวมกลไกการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส

2. การเข้าสู่เซลล์ (penetration) หมายถึง การที่ไวรัสปล่อยสารพันธุกรรมเข้าสู่ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์ (ภาพที่ 3) ซึ่งมี 2 วิธี ได้แก่

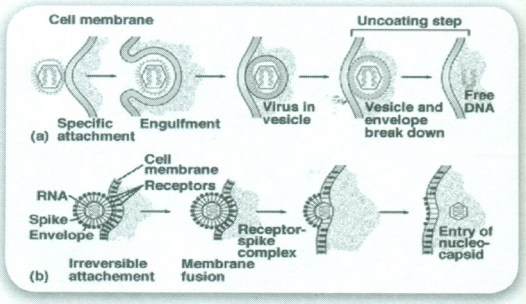
2.1 Receptor-mediated endocytosis คือ เยื่อหุ้มเซลล์เว้าเข้าภายหลังการจับกันระหว่าง anti- receptor ของไวรัสกับตัวรับบนผิวเซลล์ ไวรัสที่ใช้วิธีนี้ในการเข้าสู่เซลล์ เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น

2.2 Fusion คือ การที่เปลือก (envelope) ของไวรัสเชื่อมต่อเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ของโฮสต์แล้วปลดปล่อยสารพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่ไซโตพลาสซึม วิธีนี้พบในไวรัสไข้หัด (measles) คางทูม (mump) ไข้หัดเยอรมัน (rubella) และไวรัส HIV เป็นต้น



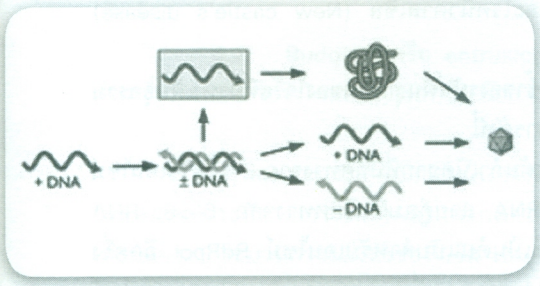
ภาพที่ 2 การสัมผัสของไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์

3. การปลดปล่อยรหัสพันธุกรรม (uncoating) ได้แก่ การปลดปล่อย DNA หรือ RNA ของไวรัสออกจากนิวคลีโอแคพสิด (nucleocapsid) เข้าสู่ไซโตพลาสซึมหรือนิวเคลียสของเซลล์โฮสต์ การปลดปล่อยสารพันธุกรรมนี้ถูกกระตุ้นโดยความเป็นกรดด่างและสภาวะแวดล้อมอื่นๆ ภายในเซลล์ เช่น ความเข้มข้นของเกลือและเอนไซม์ต่างๆ ไวรัสบางชนิด เช่น HIV สามารถเข้าสู่เซลล์มาโครฝาจและซีดี 4 ทีลิมโฟซัยต์ของสัตว์ได้ แต่ไม่สามารถปลดปล่อยรหัสพันธุกรรมภายในเซลล์ของสัตว์ เพราะสภาวะแวดล้อมภายในเซลล์ของสัตว์ไม่เหมาะสมต่อ HIV ดังนั้น HIV จึงไม่สามารถก่อโรคในสัตว์ได้

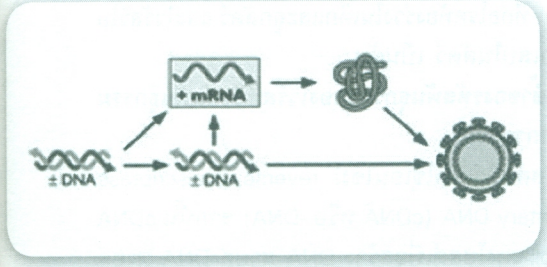


ภาพที่ 3 การเข้าสู่เซลล์ของไวรัส

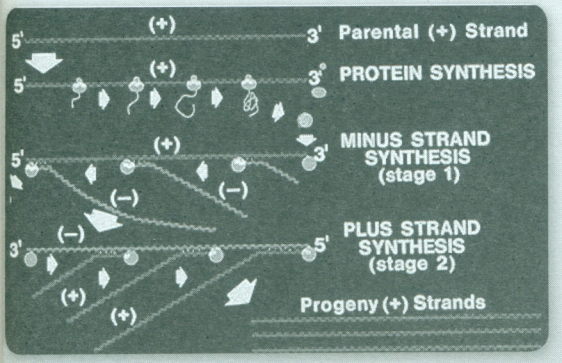
4. การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรม (eclipse phase หรือ biosynthesis) ได้แก่ กระบวนการสร้างรหัสพันธุกรรมสำหรับไวรัสลูก (progeny virus) ซึ่งมีลักษณะทางพันธุกรรมเช่นเดียวกับไวรัสต้นกำเนิด (parental virus) และการสังเคราะห์โปรตีนจากรหัสพันธุกรรมนั้น ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมแตกต่างกันไปตามประเภทของไวรัส



ภาพที่ 4 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ DNA ไวรัสสายเดี่ยว



ภาพที่ 5 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ DNA ไวรัสสายคู่



ภาพที่ 6 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ RNA ไวรัสสายเดี่ยวที่มีจีโนมเป็น positive polarity

4.1 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น DNA สายเดี่ยว (single-stranded DNA) มีหลักการดังนี้

DNA ของไวรัสต้นกำเนิดขโมยใช้เอนไซม์ของโฮสต์ที่ชื่อว่า DNA-dependent DNA Polymerase (DdDpol) เพื่อสังเคราะห์ DNA สายคู่สม (complementary DNA) เกิดเป็น DNA สายคู่ (double-stranded DNA) จากนั้น DNA สายคู่ที่เกิดขึ้นจะขโมยใช้เอนไซม์ DNA-dependent RNA polymerase (DdRpol) ของโฮสต์เพื่อสังเคราะห์ mRNA และใช้ mRNA ดังกล่าวเป็นต้นแบบ (template) สำหรับการสังเคราะห์โปรตีนของไวรัสต่อไป DNA สายคู่ที่สร้างขึ้นภายหลังจะถูกโปรตีนจำเพาะของไวรัสตัดให้แยกจากกันเกิดเป็น DNA สายเดี่ยว 2 สาย DNA สายเดี่ยวแต่ละสายจะถูกบรรจุแยกจากกันภายในโปรตีนแคพสิด (capsid) ของไวรัสอนุภาคใหม่ แต่เฉพาะ DNA สายเดี่ยวที่มีทิศทางที่ถูกต้องเท่านั้น (5'->3') ที่สามารถใช้เป็นต้นแบบสำหรับการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมของไวรัสในการเพิ่มจำนวนรอบถัดไปได้ (ภาพที่ 4) ตัวอย่างของไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ เช่น ไวรัสลำไส้อักเสบในสุนัข ไข้หัดในแมว และกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมในสุกร (post-weaning multisystemic wasting syndrome) เป็นต้น

4.2 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น DNA สายคู่ มีหลักการดังนี้

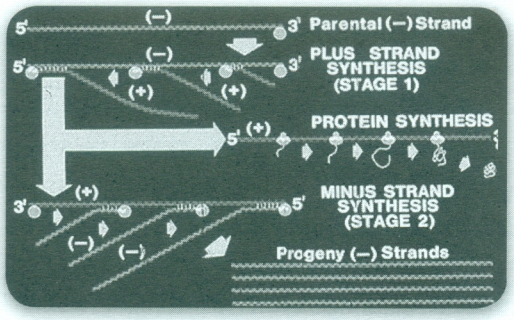
DNA ของไวรัสต้นกำเนิดขโมยใช้เอนไซม์ DdDpol ของโฮสต์เพื่อเพิ่มจำนวน DNA ในขณะเดียวกัน DNA ของไวรัสต้นกำเนิดและ DNA ใหม่ของไวรัสที่สร้างขึ้นก็ขโมยใช้เอนไซม์ DdRpol ของโฮสต์สำหรับสังเคราะห์ mRNA ในระยะแรก mRNA ที่สังเคราะห์ขึ้นจะถูกใช้เป็นต้นแบบเพื่อสังเคราะห์เอนไซม์ DdDpol และ/หรือ DdRpol ของไวรัสเองเพื่อเพิ่มปริมาณเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง จากนั้นในระยะท้าย mRNA ที่สังเคราะห์ขึ้นจะถูกใช้เป็นต้นแบบเพื่อการสังเคราะห์โปรตีนแคพสิดของไวรัสเป็นส่วนใหญ่ (ภาพที่ 5) ตัวอย่างของไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ เช่น ไวรัสไข้ทรพิษ เริม อีสุกอีใส และงูสวัด เป็นต้น

4.3 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น RNA สายเดี่ยวแบบ positive polarity มีหลักการดังนี้

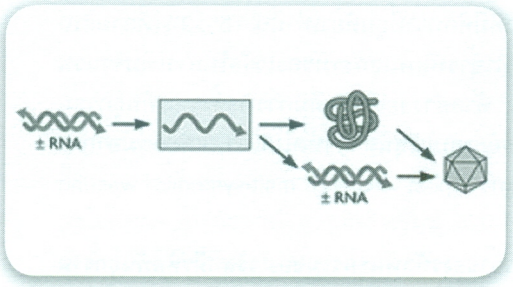
RNA ของไวรัสต้นกำเนิดทำหน้าที่เสมือนเป็น mRNA คือเป็นต้นแบบสำหรับการสังเคราะห์โปรตีนแคพสิดและเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRpol) จากนั้นเอนไซม์ RdRpol ใช้ RNA ของไวรัสต้นกำเนิดเป็นต้นแบบสำหรับการสังเคราะห์ RNA สายคู่สมซึ่งจะมีทิศทางจาก 3'->5' RNA สายคู่สมนี้จะถูกใช้เป็นต้นแบบสำหรับเอนไซม์ RdRpol เพื่อการสังเคราะห์ RNA สายคู่สมที่มีทิศทางจาก 5'->3' (ภาพที่ 6) ตัวอย่างของไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ เช่น ไวรัสไข้เลือดออก ไข้เหลือง โปลิโอ และโรคปากและเท้าเปื่อยในสัตว์กีบคู่ เป็นต้น

4.4 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น RNA สายเดี่ยวแบบ negative polarity มีหลักการดังนี้

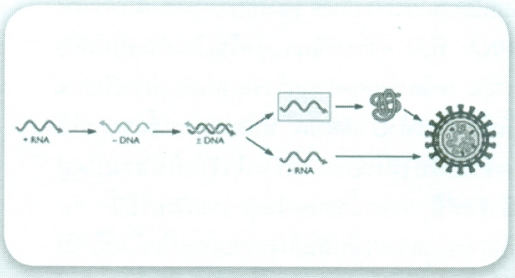
RNA ของไวรัสต้นกำเนิดใช้เอนไซม์ RdRpol ของตัวเองเพื่อสังเคราะห์ RNA สายคู่สมซึ่งมีทิศทางจาก 5'->3' จากนั้น RNA สายคู่สมจะถูกใช้เป็นต้นแบบสำหรับเอนไซม์ RdRpol เพื่อการสังเคราะห์ (1) RNA สายคู่สมที่มีทิศทางจาก 3'->5' (2) เอนไซม์ RdRpol และ (3) โปรตีนแคพสิดต่อไป ทั้ง RNA สายคู่สมที่มีทิศทางจาก 3'->5' และเอนไซม์ RdRpol จะถูกบรรจุร่วมกันอยู่ในแคพสิดของไวรัสอนุภาคใหม่ ซึ่งเอนไซม์ RdRpol



ภาพที่ 7 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ RNA ไวรัสสายเดี่ยวที่มีจีโนมเป็น negative polarity



ภาพที่ 8 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ RNA ไวรัสสายคู่



ภาพที่ 9 ขั้นตอนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของ RNA ไวรัสที่มีจีโนมเป็น diploid RNA

จะถูกใช้ในกระบวนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสและพร้อมทำงานเมื่อไวรัสติดเข้าสู่เซลล์ถัดไป (ภาพที่ 7) ตัวอย่างของไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ เช่น ไวรัสไข้หัด คางทูม หัดเยอรมัน ไข้หวัดใหญ่ ไข้หัดสุนัข พิษสุนัขบ้า และโรคนิวคาสเซิล (New castle's disease) ในสัตว์ปีก เป็นต้น

4.5 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น RNA สายคู่ มีหลักการดังนี้

RNA ของไวรัสต้นกำเนิดสายที่มีทิศทางจาก 3'->5' ใช้เอนไซม์ RdRpol เพื่อสังเคราะห์ RNA สายคู่สมซึ่งมีทิศทางจาก 5'->3' RNA สายคู่สมที่สร้างขึ้นจะถูกใช้เป็นต้นแบบสำหรับเอนไซม์ RdRpol อีกครั้งเพื่อการสังเคราะห์ (1) RNA สายคู่สมที่มีทิศทางจาก 3'->5' (2) เอนไซม์ RdRpol และ (3) โปรตีนแคพสิดต่อไป RNA สายคู่สมทั้งที่มีทิศทางจาก 5'->3' และ 3'->5' เชื่อมกันอยู่ด้วยพันธะไฮโดรเจนเกิดเป็น RNA สายคู่ ซึ่ง RNA สายคู่นี้และเอนไซม์ RdRpol จะถูกบรรจุร่วมกันอยู่ในแคพสิดของไวรัสอนุภาคใหม่ และเอนไซม์ RdRpol จะพร้อมทำงานทันทีเมื่อไวรัสติดเข้าสู่เซลล์ถัดไป (ภาพที่ 8) ไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ ได้แก่ ไวรัสโรต้า (rota virus) ที่ก่อโรคท้องร่วงในเด็กและลูกสัตว์ และไวรัสรีโอ (reovirus) ที่ก่อโรคเอ็นอักเสบในสัตว์ เป็นต้น

4.6 การทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสที่มีรหัสพันธุกรรมเป็น diploid RNA มีหลักการดังนี้

RNA ของไวรัสต้นกำเนิดใช้เอนไซม์ reverse transcriptase เพื่อสังเคราะห์ complementary DNA (cDNA หรือ -DNA) จากนั้น cDNA จะขโมยใช้เอนไซม์ DdDpol ของโฮสต์เพื่อสร้าง DNA สายคู่ DNA สายคู่ที่ถูกสร้างขึ้นจะแทรกสอด (integrate) เข้าไปในโครโมโซมของโฮสต์ DNA สายคู่ของไวรัสขณะที่อยู่ในโครโมโซมของโฮสต์เรียกว่า provirus เอนไซม์ DdRpol ของโฮสต์จะใช้ provirus เป็นต้นแบบสำหรับการสังเคราะห์ +RNA ซึ่ง +RNA นี้ทำหน้าที่เสมือนเป็น mRNA คือเป็นต้นแบบสำหรับการสังเคราะห์โปรตีนแคพสิดและเอนไซม์ reverse transcriptase และทั้ง +RNA และเอนไซม์ reverse transcriptase จะถูกบรรจุร่วมกันอยู่ในแคพสิดของไวรัสอนุภาคใหม่ ซึ่งเอนไซม์ reverse transcriptase จะถูกใช้ในกระบวนการทำซ้ำของรหัสพันธุกรรมของไวรัสและพร้อมทำงานเมื่อไวรัสติดเข้าสู่เซลล์ถัดไป (ภาพที่ 9) ไวรัสที่มีการทำซ้ำรหัสพันธุกรรมด้วยวิธีนี้ ได้แก่ ไวรัส HIV และลิวคีเมีย (leukemia) เป็นต้น

5. การสร้างไวรัสใหม่ (assembly of virion) ได้แก่ การรวมตัวกันระหว่างสารพันธุกรรมและโปรตีนแคพสิดทำให้เกิดไวรัสใหม่ การรวมกันนี้อาจเกิดขึ้นในนิวเคลียสหรือในไซโตพลาสซึมก็ได้แล้วแต่ชนิดของไวรัส ไวรัสที่มีเปลือกสามารถดันตัวเองออก (budding หรือ entrusion) จากเยื่อหุ้มนิวเคลียสของโฮสต์หรือเยื่อหุ้มไซโตพลาสซึมของโฮสต์และใช้เยื่อหุ้มนิวเคลียสหรือเยื่อหุ้มไซโตพลาสซึมที่ดันออกมานั้นเป็นเปลือกของไวรัส

ไวรัสบางชนิดก่อให้เกิดการติดเชื้อที่มีระยะแอบแฝงที่เรียกว่า latent infection กล่าวคือไวรัสคงอยู่ภายในเซลล์เจ้าบ้านโดยไม่ก่อให้เกิดโรคเป็นระยะเวลายาวนานได้ ตัวอย่างเช่น ไวรัสเริม ไวรัสจะแฝงอยู่ในเซลล์ประสาทเป็นเวลานานและจะก่อโรคเมื่อถูกกระตุ้นด้วยปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้ภูมิต้านทานของร่างกายต่ำลง

6. **การปลดปล่อยไวรัสออกจากเซลล์ (release)** มี 2 วิธี ได้แก่

6.1 Lysis คือ การทำให้เซลล์แตก พบในไวรัสที่ไม่มีเปลือก เช่น ไวรัสไข้เลือดออก ไข้เหลือง โปลิโอ และโรคปากและเท้าเปื่อยในสัตว์กีบคู่ เป็นต้น

6.2 Budding หรือ entrusion คือ การที่ไวรัสดันตัวเองผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ วิธีนี้มักพบในไวรัสที่มีเปลือก เช่นไวรัสไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น

เชื้อไวรัสแต่ละประเภทมีกลไกในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในเซลล์โฮสต์แตกต่างกัน การเข้าใจกลไกดังกล่าวจะนำไปสู่การหาแนวทางเพื่อขัดขวางกระบวนการแบ่งตัวของไวรัส เช่น การผลิตยาต้านไวรัส HIV ขนานต่างๆ การผลิตยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ต่างๆ รวมถึงการศึกษาวิจัยและพัฒนาตำรับสมุนไพรไทยที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสทั้งในมนุษย์และสัตว์ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

Knipe, D.M. and P.M. Howley. (2007). Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Racaniello, V. (n.d.). Intro II – Viral Replication. [Online]. Available: http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/id/2008/viralreplicationBW.pdf