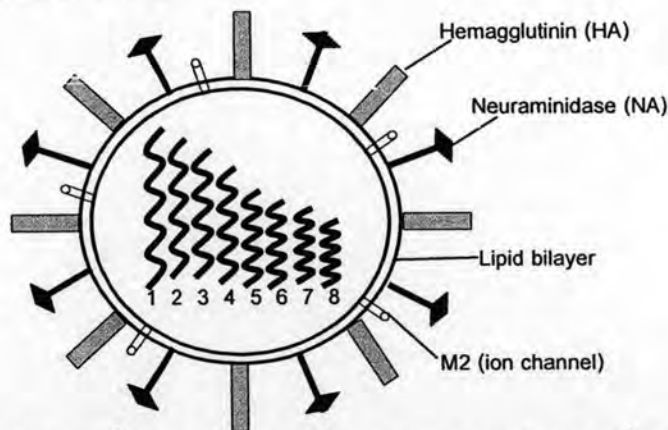


บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ลักษณะของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก

เชื้อไวรัสไข้หวัดนกเป็นเชื้อไวรัสในกลุ่มของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ จัดอยู่ในตระกูล *Orthomyxoviridae* เป็น single-strand RNA virus มี envelope ห่อหุ้ม และมีส่วนของ glycoprotein ยื่นออกมาจาก envelope ได้แก่ hemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) (รูปที่ 1) (De Jong et al., 2000) เชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ สามารถแบ่งสายพันธุ์ตามยีน HA และ NA ได้เป็น 16 subtypes และ 9 subtypes ตามลำดับ (Fouchier et al., 2004)

RNA ของเชื้อไวรัสชนิดนี้มีลักษณะเป็นท่อนจำนวน 8 ยีน ซึ่งแตกต่างกันตามน้ำหนักโมเลกุล โดย RNA จำนวน 8 ยีนจะเป็นตัวกำหนดการสร้างโปรตีน 10 ชนิด โดยโครงสร้างของเชื้อไวรัสสามารถแบ่งได้บริเวณเปลือกหุ้มของเชื้อไวรัสซึ่งจะมีโปรตีน HA, NA, และ M2 และบริเวณส่วนแกนกลางของไวรัสประกอบด้วยกลุ่มของ Ribonucleoprotein (RNP) complex ได้แก่ RNA, Nucleoprotein (NP) และ polymerase protein (PB2, PB1, PA) โดย RNP complex จะถูกล้อมรอบด้วยโปรตีน M1 ซึ่งทำหน้าที่เป็น membrane protein นอกจากนี้ยังพบโปรตีนที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างของเชื้อ (non-structural protein) ได้แก่ NS1 และ NS2 (Easterday et al., 1997) รายละเอียดชนิดและหน้าที่ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 2



รูปที่ 1 ลักษณะและโครงสร้างของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่มี envelope ห่อหุ้ม และที่ผิวด้านนอก

ประกอบด้วย hemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) glycoprotein และ M2 protein ส่วนภายใน envelope จะบรรจุ single-strand RNA จำนวน 8 ท่อน โดยจะมีความยาวของสาย nucleotide ประมาณ 890-2341 bp (หมายเลข 1-8 แสดงถึงยีน PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M และ NS ตามลำดับ)

ตารางที่ 2 ชนิดและหน้าที่ของโปรตีนของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก

ลำดับท่อนของ ยีน	ยีนที่กำหนดการสร้าง โปรตีน	จำนวนนิวคลีโอไทด์ (bp)	หน้าที่
1	PB2	2,341	Host-cell RNA cap binding : Component of RNA transcriptase
2	PB1	2,341	Component of RNA transcriptase
3	PA	2,233	Component of RNA transcriptase
4	HA	1,778	Surface glycoprotein: attaches to cell surface sialic receptors
5	NP	1,565	Structural component of RNA transcriptase
6	NA	1,413	Surface glycoprotein : neuraminidase activity
7	M1	1,027	Membrane protein
	M2		Ion channel
8	NS1	890	TNF α -response
	NS2		

(ดัดแปลงจาก Lamp and Choppin, 1983)

2. พยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก

เชื้อไวรัสไข้หวัดนกแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดที่รุนแรงต่ำ (Low pathogenic avian influenza; LPAI) โดยสัตว์ที่ได้รับเชื้อ LPAI จะมีอาการของระบบทางเดินหายใจที่ไม่รุนแรงหรือไม่แสดงอาการเลย อีกชนิดหนึ่งคือ เชื้อที่มีความรุนแรงสูง (Highly pathogenic avian influenza; HPAI) ซึ่งมักพบในสายพันธุ์ H5 และ H7 subtypes (OIE, 2005b) เชื้อไวรัสชนิด HPAI ทำให้เกิดอาการที่รุนแรงในสัตว์ปีกโดยจะพบอาการของระบบทางเดินหายใจ อาการทางระบบประสาท บวมน้ำที่บริเวณหัว ท้องเสีย และมีอัตราการตายเกือบ 100 % (Easterday et al., 1997)

โปรตีน HA ซึ่งอยู่บนผิวของเชื้อไวรัส มีส่วนสำคัญต่อคุณสมบัติของเชื้อไวรัสในการติดเชื้อและการเข้าสู่เซลล์โฮสต์ โดยทั่วไปโปรตีน HA จะถูกตัดย่อยออกเป็น 2 subunits ได้แก่ HA1 และ HA2 ตรงตำแหน่งของ cleavage site โดยอาศัยเอนไซม์ protease จากตัวสัตว์ จากนั้นโปรตีนจะไปจับบน sialo-oligosaccharides ที่เป็น receptor อยู่บนผิวของเซลล์โฮสต์ แล้วเชื้อไวรัสจะเข้าสู่เซลล์โดยวิธี endocytosis และเริ่มมีการสร้างและเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (Hughes et al., 2001)

โปรตีน NA เป็นโปรตีนบนผิวของเชื้อไวรัสเช่นกัน โดยโปรตีน neuraminidase มีหน้าที่ทำให้ส่วนของ terminal sialic acid residue บนไฮสโตเซลล์แยกออก และมีการปล่อยเชื้อไวรัสออกจากภายในเซลล์ (Hughes et al., 2001) รวมทั้งป้องกันไม่ให้ตัวเชื้อไวรัสจับกันเป็นกลุ่มอยู่ภายในเซลล์ (Gubareva, 2004) นอกจากนี้โปรตีน neuraminidase ยังมีหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการเข้าสู่เซลล์เยื่อทางเดินหายใจ (epithelial cell) ของเชื้อไวรัสได้เช่นกัน (Lamp and Choppin, 1983)

3. การติดเชื้อไวรัสในสัตว์

โรคไข้หวัดนกที่เกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 สามารถพบได้ในสัตว์ปีกหลายชนิด เช่น นกป่า ไก่ ไก่วง เป็ด นกกระทา (de Jong and Hien, 2005; Ligon, 2005) นอกจากนี้ยังสามารถพบเชื้อไวรัสไข้หวัดนกในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมบางชนิด เช่น เสือ (Amonsin et al., 2006; Thanawongnuwech et al., 2005), เสือดาว (leopard) (Keawcharoen et al., 2004) แมว (Songserm et al., 2006) และยังพบการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ในสัตว์ทดลอง เช่น หนูขาว (mice) (Gubareva et al., 1998; Gao et al., 1999), เฟอเร็ต (ferret) (Zitzow et al., 2002) และลิง (Kuiken et al., 2003)

4. คุณลักษณะทางพันธุศาสตร์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก

4.1 คุณลักษณะทางพันธุศาสตร์ของยีน HA

โปรตีน HA เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวของเชื้อไวรัสและมีหน้าที่ทำให้เชื้อไวรัสจับบนผิวของเซลล์โฮสต์ โดยโปรตีน HA จะถูกกำหนด (encode) ด้วยยีน HA โดยทั่วไปยีน HA มีตำแหน่งที่สำคัญ 3 ตำแหน่งซึ่งสามารถให้บ่งบอกถึงความรุนแรงและความสามารถในการติดเชื้อของเชื้อไวรัสในโฮสต์ชนิดต่างๆ คือ HA cleavage site, receptor binding site และ N-link glycosylation site

4.1.1 HA cleavage site

บริเวณ cleavage site อยู่ระหว่าง HA1 และ HA2 ของยีน HA และมีความเกี่ยวข้องกับ ความรุนแรงในการติดเชื้อของเชื้อไวรัส โดยพบว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดนกชนิดที่ก่อโรครุนแรงจะมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนแบบเบสหลายตัว (multiple basic amino acids) เนื่องจากลำดับของกรดอะมิโนลักษณะนี้จะถูกตัดย่อยด้วยเอนไซม์ที่เรียกว่า subtilisin-like proteases ซึ่งพบได้ทั่วไปในเซลล์ของร่างกายโฮสต์ ส่งผลให้เชื้อสามารถเข้าสู่อวัยวะต่างๆและเกิดการติดเชื้อได้ทั่วร่างกาย (Steinhauer, 1999)

HA cleavage site ที่มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนแบบ multiple basic amino acids ใช้เป็นลักษณะที่ใช้ในการนิยาม (definition) ชนิดของเชื้อที่มีความรุนแรงสูง (Highly Pathogenic Avian Influenza virus) (OIE, 2005b) ซึ่งสามารถพบการเรียงตัวของ กรดอะมิโนชนิด arginine (R) และ lysine (K) ระหว่าง HA1 และ HA2 connecting peptide จำนวน 3-5 ตัว (Steinhauer, 1999)

รายงานการศึกษาของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ในปี 1996 ที่พบในห่านจากมณฑลกวางตุ้ง ประเทศจีน (A/Goose/Guangdong/96)¹ พบว่า HA cleavage site มีลักษณะของ multiple basic amino acids และมีความสัมพันธ์ที่ใกล้ชิดกับยีน HA ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกจากการระบาดในคนที่ประเทศฮ่องกงในปี 1997 (A/HongKong/156/97)¹ (Xu et al., 1999) และรายงานการระบาดในปี 1997 ที่ประเทศฮ่องกงพบว่า เชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้จากผู้ป่วยและสัตว์ปีกที่ติดเชื้อมีลักษณะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกัน และพบ multiple basic amino acids บนยีน HA นอกจากนี้การระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกในปี 2001 ที่ประเทศฮ่องกงก็พบการเรียงตัวของลำดับของกรดอะมิโนแบบ multiple basic amino acid เช่นเดียวกัน (Guan et al., 2002)

Viseshakul และคณะ (2004) ได้ศึกษาเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ที่แยกได้จากไก่ในจังหวัดนครปฐม (A/Chicken/Nakorn-Pathom/Thailand/CU-K2/04)¹ พบว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้ในประเทศไทยเป็น HPAI ที่มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนแบบ multiple basic amino acids ที่ HA cleavage site และเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้ในประเทศไทย (CU-K2) มีลักษณะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกับเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้ในประเทศจีน A/Duck/China/E319-2/03¹

4.1.2 Receptor binding site

โปรตีน HA ประกอบด้วย receptor binding site ซึ่งอยู่บน HA globular head และทำหน้าที่เกี่ยวกับความสามารถในการติดเชื้อของไวรัสไปยังโฮสต์ชนิดต่างๆ โดยปกติเชื้อไวรัสจะอาศัยส่วน HA glycoprotein ไปจับกับ sialic acid receptor ที่อยู่บนเซลล์เป้าหมาย เชื้อไวรัสไข้หวัดในคน (H1, H2 และ H3 subtypes) จะจับกับ α 2-6-linked sialic acid ซึ่งพบได้ในเซลล์ของระบบทางเดินหายใจในคน แต่เชื้อไวรัสไข้หวัดในสัตว์ปีกนั้น (H5 และ H7) จะจับกับ α 2-3 linked sialic acid ที่พบในสัตว์ปีก (Gambaryan et al., 2006) อย่างไรก็ตามการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ที่ประเทศฮ่องกงในปี 1997 นั้นมีรายงานว่าเชื้อไวรัสที่มีลักษณะ

¹ type /animal / place of isolation / sequential number / year of isolation

ของ receptor binding site เหมือนกับในสัตว์ปีกก็สามารถก่อให้เกิดโรคในคนได้เช่นกัน (Matrosovich et al., 1999)

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเชื้อไวรัสที่พบกรดอะมิโน glutamine (Gln) แทนที่กรดอะมิโน leucine (L) ที่ตำแหน่ง 222 ซึ่งเป็นบริเวณ receptor binding pocket (H5 numbering)(ตำแหน่งที่ 226 ใน H3 numbering) ส่งผลให้เชื้อไวรัสก่อโรคทั้งในสัตว์ปีกและคน เช่นกัน (Vines et al., 1998; Suzuki, 2005)

4.1.3 Glycosylation sites

ตำแหน่งของ glycosylation site บนยีน HA ประกอบด้วยสายของคาร์โบไฮเดรตแล้ว เชื่อมต่อด้วยพันธะ N-glycosidic linkage (Lamb and Choppin, 1983) และตำแหน่งของ glycosylation site บนยีน HA สามารถพบได้ 5-11 แห่ง ขึ้นกับสเตรนของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า (Bright et al., 2003) รายงานของ Amonsin และคณะ (2006) สามารถแยกเชื้อไวรัสใช้หัดนก ได้จากเสือ และพบ glycosylation site บนยีน HA เป็นจำนวนอย่างน้อย 7 แห่ง ได้แก่ กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 10-12 (N-N-S), 11-13 (N-S-T), 23-25 (N-V-T), 154-156 (N-S-T), 165-167 (N-S-T), 193-195 (N-P-T), 286-288 (N-S-S)

ทั้งนี้ยังมีรายงานการพบกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่ตำแหน่ง 154-156 ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงสูง โดยเฉพาะในเชื้อไวรัสใช้หัดนกที่แยกได้จากสัตว์ปีกและคน พบว่า ตำแหน่ง glycosylation site ที่ตำแหน่ง 154-156 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ใกล้กับ receptor binding pocket จะมีผลต่อการเกาะจับของเชื้อไวรัสและอาจมีผลต่อความรุนแรงของเชื้อไวรัส (Matrosovich et al., 1999; Hulse et al., 2004)

4.2 คุณลักษณะทางพันธุศาสตร์ของยีน NA

โปรตีน NA เป็นโปรตีนอีกชนิดหนึ่งที่อยู่บนผิวของไวรัส ซึ่งมีเอนไซม์ neuraminidase ทำหน้าที่ในการปล่อยเชื้อไวรัสออกจากเซลล์ โดยโปรตีน NA จะถูกกำหนดโดยยีน NA ทั้งนี้มีรายงานว่า การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบนยีน NA ที่บริเวณ NA stalk region จะมีผลในด้านการปรับตัวและ วิวัฒนาการของไวรัส และการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนที่ NA active site จะมีผลทำให้เชื้อไวรัส ติดต่อยาต้านไวรัส

4.2.1 NA stalk region

โปรตีน NA มีรูปร่างคล้ายเห็ด (mushrooms) ซึ่งประกอบด้วยส่วน head และ stalk region (Lamb and Choppin, 1983) ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบน stalk region ของยีน NA ส่งผลให้ไวรัสมีการปรับตัวในสิ่งแวดล้อมใหม่และมีคุณสมบัติที่ทำให้ไวรัสชนิดนี้สามารถติดต่อยังสิ่งมีชีวิตชนิดต่างๆได้ (Bender et al., 1999; Suzuki, 2005)

นอกจากนี้มีการศึกษาในเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ สายพันธุ์ H1N1 ที่แยกได้จากไขไก่ พบว่าความยาวของ NA stalk region สัมพันธ์กับกระบวนการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส ถ้า stalk มีความยาวมากก็จะทำให้เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนได้ดี และจากการทดลองในหนู mice ถ้าไม่มีส่วนของ stalk เลยก็จะพบว่าเชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนได้น้อยลงและจะมีความรุนแรงที่ลดลงมาก (Castrucci and Kawaoka, 1993)

รายงานการศึกษาของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ในปี 1996 ที่แยกได้จากห่านในมณฑล กวางตุ้ง ประเทศจีน (A/Goose/Guangdong/96)¹ พบว่าส่วนของยีน NA มีความใกล้เคียงกับเชื้อไวรัส A/Parrot/Ulster/73¹ และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบน stalk region (Xu et al., 1999) และในรายงานการระบาดในปี 1997 ที่ประเทศฮ่องกง พบการลดจำนวนของกรดอะมิโนจำนวน 19 ตัว (19-amino acid deletion) บน stalk region ของยีน NA (Subbarao et al., 1998) และ แตกต่างจากการระบาดในปี 2001 ซึ่งพบการลดจำนวนของกรดอะมิโนจำนวน 20 ตัว (20-amino acid deletion) บน stalk region (Guan et al., 2002)

รายงานการศึกษาเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ที่แยกได้จากการระบาดเมื่อต้นปี 2004 จากไก่ในประเทศไทย (A/Chicken/Nakorn-Pathom/Thailand/CU-K2/04)¹ พบ 20-amino acid deletion บน stalk region ของยีน NA ซึ่งคล้ายกับเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้จากประเทศ ฮ่องกงในปี 2001 (Guan et al., 2002) และเชื้อไวรัสไข้หวัดนกที่แยกได้จากประเทศเวียดนาม ในปี 2004 (Nguyen et al., 2005)

¹ type /animal / place of isolation / sequential number / year of isolation

4.2.2 NA active site

การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบริเวณ NA active site มีผลทำให้เชื้อไวรัสติดต่อยาต้านไวรัส oseltamivir ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนก โดยตำแหน่งของกรดอะมิโนเหล่านั้น ได้แก่ กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 119 (Glu 119 Val), 292 (Arg292Lys), 294 (Asn294Ser) และ 275 (His275Tyr) (N1 numbering) (Brown, 2000; McKimm-Breschkin et al., 2001; Kiso et al., 2004) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนอาจมีผลทำให้โครงสร้างของ neuraminidase เปลี่ยน ดังนั้นยา oseltamivir ซึ่งทำหน้าที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ neuraminidase ไม่สามารถทำงานได้ ส่งผลให้เชื้อไวรัสติดต่อยาต้านไวรัส

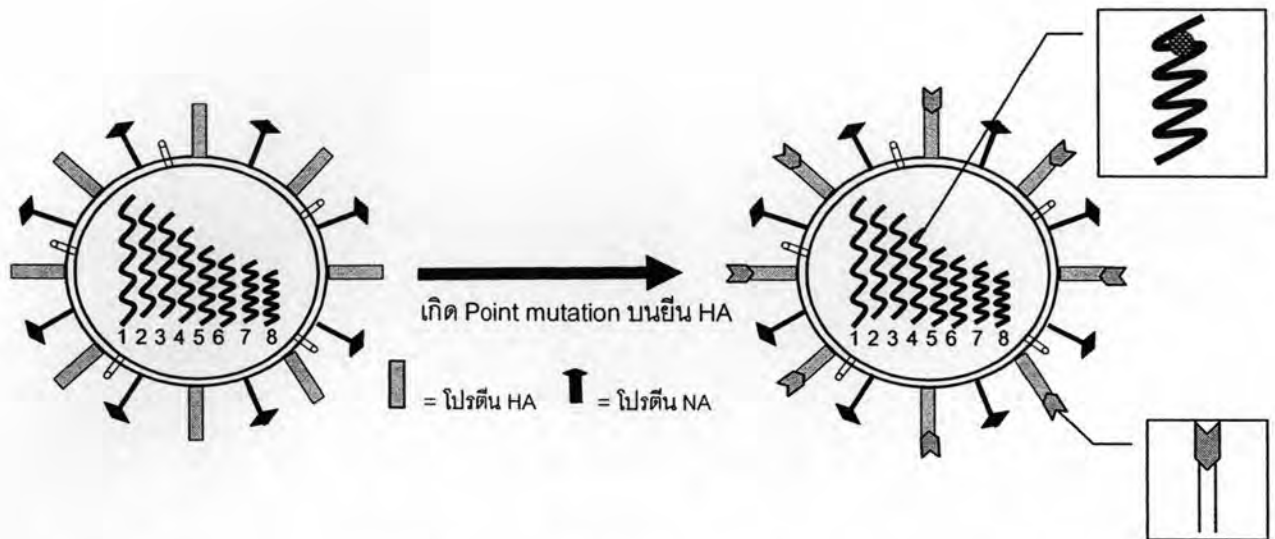
5. ลักษณะการเปลี่ยนแปลงและกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก

การเปลี่ยนแปลงและการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกรวมทั้งเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ ที่เกิดขึ้นนั้นเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติการเป็นเชื้อไวรัสชนิด RNA ของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า ซึ่งกระบวนการสร้างเชื้อไวรัสสามารถเกิดความผิดพลาดได้สูงทำให้เชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่าเกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (antigenic variation) ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวจะไปมีผลต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้ที่ติดเชื้อ ทั้งนี้สามารถแบ่งลักษณะของ antigenic variation ออกได้เป็น 2 ชนิดคือ antigenic drift และ antigenic shift

Antigenic drift

Antigenic drift เป็นกระบวนการที่มีการเปลี่ยนแปลงในบางจุดของยีน (point mutation) และการเปลี่ยนแปลงนี้จะค่อยๆ เกิดอย่างต่อเนื่อง (Brown, 2000) โดยการเปลี่ยนแปลงเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการสร้าง viral RNA เนื่องจากการสร้าง RNA ของเชื้อไวรัสนี้ขาดกระบวนการ การตรวจสอบความถูกต้องของ nucleotide ที่นำมาใช้ในการสร้างสาย RNA (proofreading) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัส (Wilschut and McElhaney, 2005)

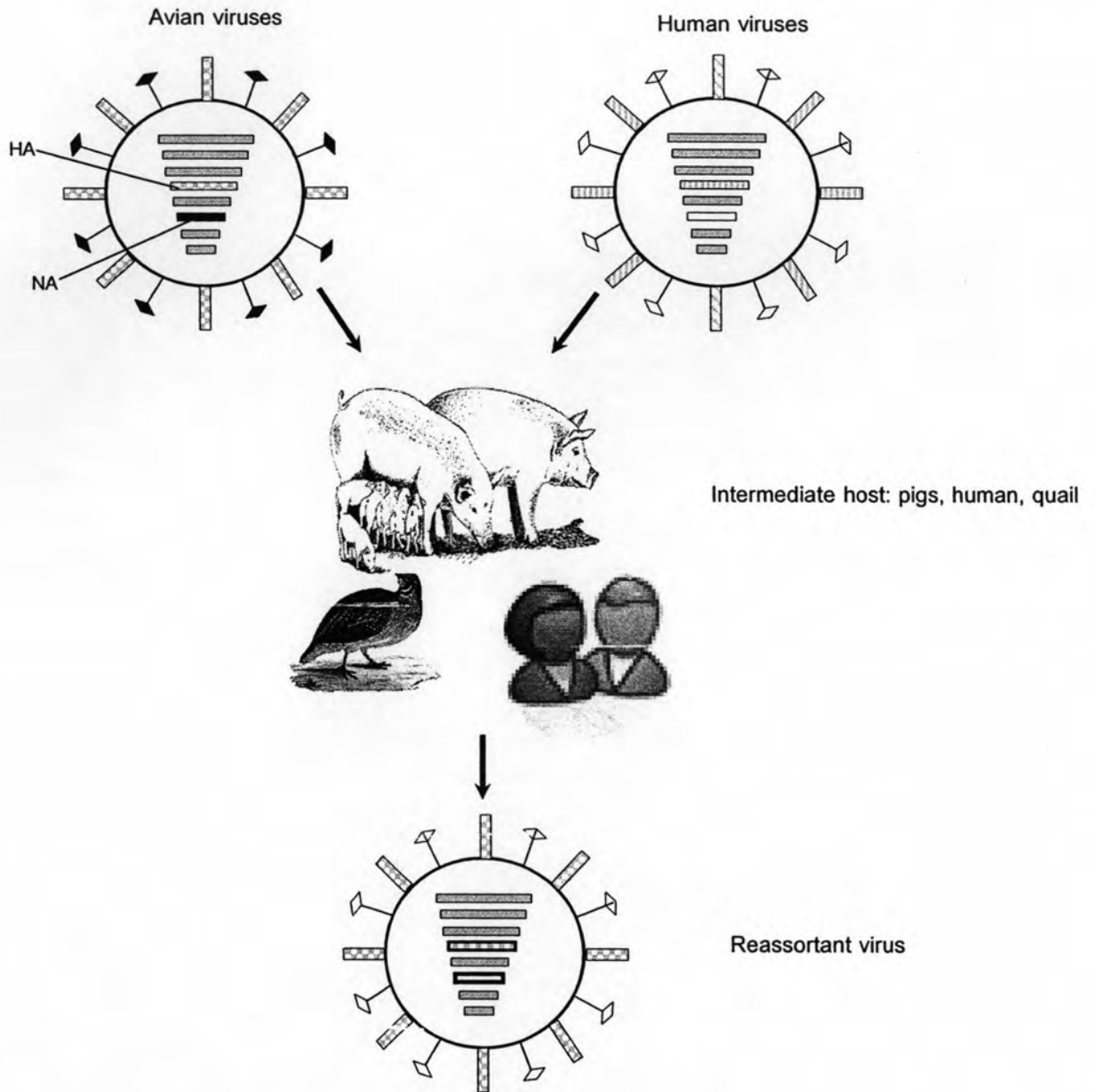
การเปลี่ยนแปลงบางจุดบนยีน HA (antigenic drift) จะมีผลต่อโครงสร้าง antigenic epitope บนผิวโปรตีน HA ซึ่งเป็น surface glycoprotein และเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้โฮสต์ที่ติดเชื้อไวรัสที่มีการเปลี่ยนแปลงบนยีน HA ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาต้านเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ได้อย่างสมบูรณ์ รวมทั้งยังมีผลต่อความสามารถในการคุ้มโรคของวัคซีนหรือการเลือกใช้วัคซีน (De jong et al., 2000) ตัวอย่างการเกิด antigenic drift ของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 การเกิด antigenic drift ของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ บนยีน HA ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อการสร้างโปรตีน HA

Antigenic shift

Antigenic shift เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ชนิดใหม่ เป็นผลมาจากการแลกเปลี่ยนยีนระหว่างเชื้อไวรัส 2 ชนิดที่ติดอยู่ในเซลล์เดียวกัน (genetic reassortment) และทำให้เกิดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ชนิดใหม่ขึ้นมาได้ ส่งผลให้คุณสมบัติของเชื้อไวรัสเปลี่ยนและอาจกลายเป็นเชื้อไวรัสที่ก่อโรครุนแรงทั้งนี้ เนื่องจากผู้ที่ได้รับเชื้อไวรัสนั้นยังไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อ subtype ใหม่ที่เกิดขึ้น ดังเช่นเหตุการณ์ในปี 1957 และ 1968 ซึ่งเป็นการระบาดครั้งรุนแรงของเชื้อไวรัสไข้หวัด H2N2 และ H3N2 โดยพบว่าเชื้อไวรัสที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการเกิด genetic reassortment ระหว่างเชื้อไวรัสที่พบในสัตว์ปีกและเชื้อไวรัสที่พบในคน โดยอาศัยโฮสต์ตัวกลาง เช่น สุกร ซึ่งสามารถติดเชื้อไวรัสได้ทั้งเชื้อไวรัสในคนและในสัตว์ปีก ส่งผลให้เกิดเชื้อไวรัสชนิดใหม่และเกิดการระบาดของเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ต่อไป (Brown., 2000; Wilschut and McElhaneey., 2005) ตัวอย่างการเกิด antigenic shift ของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 การเกิด antigenic shift ของเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซ่า เอ ซึ่งเป็นผลจาก genetic reassortment ของยีน HA และ NA โดยอาศัยโฮสต์กึ่งกลาง เช่น สุกร คน นกกระทา ซึ่งสามารถติดเชื้อไวรัสที่มาจากสัตว์ปีกและคนได้ ส่งผลให้เกิดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่