

# دستنامه ویروس شناسی پزشکی

گردآورندگان ✍

دکتر مهدی نوروزی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر یوسف عرفانی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

علی جعفرپور چهارراهی

دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

همکاران فاطمه توانگر، شاهین آغه میری و رضا فقیه

عنوان و نام پدیدآور	دست‌نامه ویروس‌شناسی پزشکی / گردآورندگان دکتر مهدی نوروزی ... [ و دیگران ]
مشخصات نشر	تهران: انتشارات علمی سنا، ۱۳۹۷.
مشخصات ظاهری	۱۲۶ ص: مصور، جدول.
شابک	۹۷۸-۶۰۰-۴۸۸-۰۹۷-۸
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	گردآورندگان مهدی نوروزی، یوسف عرفانی، علی جعفرپور چهارراهی، فاطمه توانگر، رضا فقیه، شاهین آغهمیری
یادداشت	کتابنامه.
یادداشت	ویروس‌شناسی پزشکی -- دستنامه‌ها
موضوع	.Medical virology-Handbooks, manuals, etc
موضوع	ویروس‌شناسی تشخیصی -- دستنامه‌ها
موضوع	Diagnostic virology --Handbooks, manuals, etc
موضوع	ویروس‌ها
موضوع	Viruses
شناسه افزوده	نوروزی، مهدی، ۱۳۴۵- گردآورنده
رده بندی کنگره	QR ۱۳۹۷۲۰۱ ۹۶۵۵/و
رده بندی دیویی	۹۱۰/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	۵۴۰۰۲۷۲



مؤسسه علمی انتشاراتی سنا (سامانه نوین‌آموز)

نام کتاب	دست‌نامه ویروس‌شناسی پزشکی
گردآورندگان	دکتر مهدی نوروزی، دکتر یوسف عرفانی، علی جعفرپور چهارراهی، فاطمه توانگر، رضا فقیه، شاهین آغهمیری
شابک	۹۷۸-۶۰۰-۴۸۸-۰۹۷-۸
نوبت چاپ	اول - پاییز ۱۳۹۷
صفحه‌آرایی	زینب شعبانی
طراح جلد	علیرضا زمانی
پست الکترونیک	elmisana@gmail.com
فروش اینترنتی	sanabook.com
تیراژ	۱۰۰۰ نسخه
قیمت	۲۵۰۰۰ تومان

با خراش و ثبت کد زیر در سایت [bookadds.ir](http://bookadds.ir) می‌توانید به ویرایش‌های علمی و املائی کتاب و سایر فایل‌های مفید مربوط به این کتاب دسترسی داشته باشید.



«شما می‌توانید کتاب‌های مؤسسه انتشاراتی علمی سنا را علاوه بر کتابفروشی‌های سراسر کشور، از نمایندگی‌های اختصاصی مؤسسه واقع در کلیه استان‌ها تهیه نمایید.»  
 آدرس نمایندگی‌ها در سایت [sanapezeshki.com](http://sanapezeshki.com) و یا انتهای کتاب درج شده است.  
 تلفن دفتر پخش: ۰۲۱ - ۶۶۵۷۴۳۴۵ : داخلی ۳

## مقدمه مؤلفان

زندگی صحنه‌ی یکتای هنرمندی ماست  
صحنه پیوسته بجاست  
هر کسی نغمه خود خواند و رود  
خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد  
زنده یاد سهراب سپهری

سپاس خداوند بزرگ و بلند مرتبه را که به ما توفیق داد تا بتوانیم کتاب ویروس‌شناسی پزشکی متناسب برای دانشجویان پزشکی و علوم پایه پزشکی را به رشته تحریر در آوریم. دنیای پیچیده علم ویروس‌شناسی نیازمند این است که مفاهیم پایه این علم را به خوبی بشناسیم. در این اثر تلاش گردیده است با استفاده از اشکال مختلف، جداول، عکس‌ها و مفاهیم به صورت قابل درک به خواننده انتقال یابد. اثر حاضر مشتمل به چهار فصل می‌باشد که فصل اول مقدمه‌ای بر ویروس‌شناسی عمومی و پایه، فصل دوم ویروس‌های خانواده‌ی DNA دار، فصل سوم ویروس‌های خانواده RNA دار و فصل چهارم این کتاب عوامل بیماری‌زایی پریونی مطرح گردیده است. لازم به ذکر است برای فهم عمیق‌تر مباحث، در انتهای هر بخش نکات تکمیلی و سئوالات تشریحی همراه با پاسخ آن گنجانده شده است. با تمامی تلاشی که در نگارش این کتاب گردیده از آن جایی که نگارش این کتاب عاری از اشتباه نمی‌باشد، از کلیه مطالعه‌کنندگان گرامی خواهشمندیم ما را از نظرات و پیشنهادات ارزنده خویش بهرمنند سازند. در پایان از زحمات تمامی عزیزانی که در تالیف این کتاب ما را همراهی نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

**دکتر مهدی نوروزی و همکاران**

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: ویروس‌شناسی عمومی و پایه
۲	تعاریف کلمات در ویروس‌شناسی
۲	اصول ساختمان ویروس
۳	ترکیب شیمیایی ویروس‌ها
۴	پوشینه ویروسی (envelope)
۴	گلیکوپروتئین‌های ویروسی
۵	کشت و ارزیابی ویروس‌ها
۶	واکنش ویروس نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی
۷	مروری بر تکثیر ویروس‌ها
۷	مراحل کلی در چرخه تکثیر ویروس
۱۱	ژنتیک ویروس‌های جانوری
۱۱	ویروس‌های ناقص
۱۱	واکنش بین ویروس‌ها
۱۱	انواع مکانیسم‌های نوترکیبی
۱۳	فعالیت مجدد ژنتیکی (Genetic Reactivation)
۱۴	سرطان‌زایی سلول‌ها توسط ویروس‌ها
۱۶	اینترفرون‌ها
۱۶	واکسن‌های ویروسی
۱۶	پارتیکل‌های شبه ویروسی (VLPs)
۱۷	میکروسکوپ الکترونی
۱۸	میکروسکوپ نوری

سیستم بیانی با کولوویروس .....	۱۸
باکتریوفاژها .....	۱۸
<b>فصل دوم: ویروس‌های دارای ژنوم DNA .....</b>	<b>۲۵</b>
پاروویریده .....	۲۶
ویروس‌های وابسته به آدنو (Adeno-associated Viruses) .....	۲۸
پولیوما ویریده .....	۳۴
پاپیلوماویریده .....	۳۶
هپادناویریده .....	۴۱
پاکس ویریده .....	۴۶
مولوسی پاکس ویروس‌ها .....	۵۱
یاتاپاکس ویروس‌ها .....	۵۲
هرپس ویریده .....	۵۳
هرپس سیمپلکس ویروس‌ها (HSV) .....	۵۶
هرپس ویروس انسانی شش (HHV6) .....	۵۹
هرپس ویروس انسانی هفت (HHV7) .....	۶۰
ویروس ایشتین بار (EBV) .....	۶۰
هرپس ویروس انسانی هشت (MHV8) .....	۶۲
ویروس هرپس B .....	۶۲
<b>فصل سوم: ویروس‌های دارای ژنوم RNA .....</b>	<b>۶۵</b>
پیکورنا ویریده .....	۶۶
خصوصیات .....	۶۶
رتوویریده .....	۷۱
روتاویروس‌ها .....	۷۲
ارتومیکسوویریده .....	۷۴
سرخک (Measles یا Rubeola) .....	۸۲
ویروس‌های پارانفلوانزا .....	۸۳
ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) .....	۸۳
ویروس اوریون (Mumps) .....	۸۳
ویروس سین سیشیال تنفسی (RSV) .....	۸۴
توگاویریده .....	۸۶
آلفاویروس‌ها .....	۸۶
ویروس سرخجه (Rubella) .....	۸۷
فلاوی ویریده .....	۸۹

۹۰	.....	فلاوی ویروس‌ها
۹۲	.....	هپاسی ویروس‌ها
۹۴	.....	بونیاویریده
۹۶	.....	آرناویریده
۹۸	.....	ویروس‌های لوکمی سلول T انسان (HTLV)
۹۹	.....	ویروس‌های نقص ایمنی انسان (HIV)
۹۹	.....	خصوصیات
۱۰۵	.....	کروناویریده
۱۰۸	.....	کلیسی ویریده
۱۰۹	.....	هپه ویریده
۱۱۳	.....	رابدو ویریده
<b>۱۱۷</b>	.....	<b>فصل چهارم: عوامل پریونی</b>
۱۱۸	.....	پریون‌ها
۱۲۰	.....	منابع

## فصل اول

# ویروس شناسی عمومی و پایه

آنچه در فصل اول خواهید خواند:  
کلیات ویروس شناسی شامل:

- تعاریف و کلمات در ویروس شناسی پزشکی انواع ساختمانها و ترکیبات شیمایی ویروسها
- روشهای کشت و ارزیابی ویروسها
- مراحل تکثیر ویروسها
- واکنش بین ویروسها
- سرطان زایی در ویروسها
- شیمی درمانی در ویروسها
- واکنش های ویروسی
- فاژها

## تعاریف کلمات در ویروس‌شناسی

**کپسید (capsid):** پوسته پروتئینی یا پوششی که اسید نوکلئیک ویروس را احاطه کرده است.

**کپسومر (capsomer):** واحدهای مورفولوژیک که به وسیله میکروسکوپ الکترونیکی در سطح ذرات بیست وجهی ویروس دیده می‌شوند.

**پپلومر (peplomer):** گلیکوپروتئین‌های کد شده توسط ژنوم ویروس که ترکیبات قندی خود را از سلول میزبان دریافت می‌کنند.

**پوشینه (envelope):** غشای لیپیدی احاطه‌کننده برخی از ویروس‌هاست که طی جوانه زدن از غشای سلول میزبان به دست می‌آید.

**پروتئین‌های ساختمانی (structural proteins):** پروتئین‌هایی که در ساختار ذره ویروسی کامل شرکت دارند.

**پروتئین‌های غیر ساختمانی (nonstructural proteins):** پروتئین‌هایی هستند که فقط در سلول آلوده تولید می‌شوند و نقشی در ساختار ذره ویروسی ندارند. این عوامل به تکثیر ویروس در سلول کمک می‌کنند.



تصویر ۱-۱. کپسومر موجود بر روی تقارن بیست وجهی

## راسته‌هایی مهم ویروسی (orders)

**Nidovirales:** کروناویریده، آرتری ویریده

**Mononegavirales:** پارامیکسوویریده، پنوموویریده، رابدوویریده، فیلوویریده و بورناویریده

**ویروئیدها (viroids):** عوامل کوچک عفونی هستند که موجب بیماری در گیاهان می‌شوند. ویروئیدها تنها از اسید نوکلئیک (RNA) تشکیل شده‌اند و فاقد پوشش پروتئینی هستند.

**پریون‌ها (Prions):** عوامل عفونی پروتئینی فاقد ژنوم می‌باشند که اکثراً باعث ایجاد انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل می‌گردند.

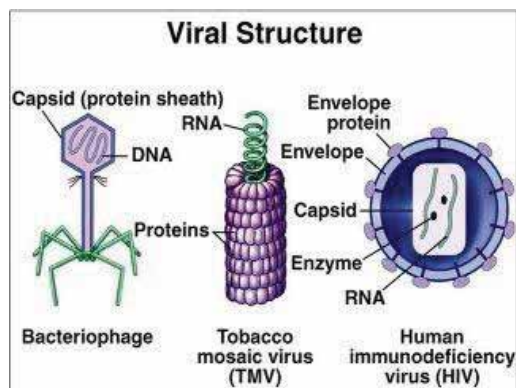
## اصول ساختمان ویروس

**تقارن مکعبی (Cubic Symmetry):** هر بیست وجهی دارای ۲۰ سطح و ۱۲ راس و محورهای تقارن ۲، ۳ و ۵ تایی است.

**تقارن مارپیچی (Helical Symmetry):** زیر واحدهای پروتئینی به صورت متناوب با اسید نوکلئیک ویروسی ارتباط داشته، به صورت مارپیچی خم شده‌اند (یک محور تقارن دارند).

**ساختار پیچیده (Complex structure):** در برخی ویروس‌ها که نه تقارن مکعبی دارند و نه تقارن مارپیچی که می‌توان پاکس ویروس اشاره کرد که تقارن آجری شکل دارد.





تصویر ۱-۲. انواع ساختمان ویروسی

### ترکیب شیمیایی ویروس‌ها

ویروس‌ها فقط یک نوع اسید نوکلئیک دارند (DNA یا RNA) که به جز رتروویریده در سایرین هاپلوئید است. ژنوم ویروس ممکن است تک رشته‌ای یا دو رشته‌ای حلقوی یا خطی، قطعه قطعه یا بدون قطعه، سنس مثبت، سنس منفی یا آمبی سنس (Ambisense) باشد.

ژنوم سنس مثبت به محض ورود به سلول قابل ترجمه بوده و قادر به تولید پروتئین است (عفونی است). در مقابل، ژنوم سنس منفی برای ترجمه نیاز به یک مرحله حد واسطه کپی برداری به RNA سنس مثبت دارد. این تعریف، اصل لزوم حضور آنزیم RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRP) یا ترانس کریپتاز یا رپلیکاز را در ویرون این ویروس‌ها توجیه می‌کند.

انتهای ۵' ژنوم آدنو، هپادنا، پیکورنا و کلیسی ویروس‌ها دارای پروتئین انتهایی (terminal Protein) است که در همانندسازی ژنوم به عنوان پرایمر عمل می‌کند.

جدول ۱-۱. جدول خانواده‌های ویروسی

خانواده ویروسی	ویژگی‌های اسید نوکلئیک	سنسین اسید نوکلئیک	حساسیت به اتر	پوشینه	تقارن کپسید	نوع اسید نوکلئیک
پارو ویریده	تک رشته‌ای خطی	منفی (بیشتر) یا مثبت	مقاوم	ندارند	بیست وجهی	DNA
آنلو ویریده	تک رشته‌ای حلقوی	سنس منفی				
پولیوما ویریده	دو رشته‌ای حلقوی	مثبت و منفی				
پاپیلوما ویریده	دو رشته‌ای حلقوی					
پارو ویریده	دو رشته‌ای خطی	مثبت و منفی	حساس	دارند		
هپادنا ویریده	دو رشته‌ای حلقوی					
هرپس ویریده	دو رشته‌ای خطی					
پاکس ویریده	دو رشته‌ای خطی	مثبت و منفی	مقاوم	دارند	پیچیده	RNA
پیکورنا ویریده	تک رشته‌ای خطی	مثبت	مقاوم	ندارند	بیست وجهی	
آسترو ویریده						

خانواده ویروسی	ویژگی‌های اسید نوکلئیک	سنسین اسید نوکلئیک	حساسیت به اتر	پوشینه	تقارن کپسید	نوع اسید نوکلئیک
کلیسی ویریده						
هپه ویریده						
پیکویرنا ویریده	دو رشته‌ای قطعه قطعه	مثبت و منفی				
رتو ویریده						
توگا ویریده	تک رشته ای خطی	مثبت	حساس	دارند		
فلاوی ویریده						
آرنا ویریده	تک رشته‌ای دو قطعه‌ای حلقوی	Ambisense			ناشناخته یا پیچیده	
کرونا ویریده	تک رشته‌ای خطی	مثبت				
رترو ویریده	تک رشته‌ای خطی دیپلوئید	مثبت				
بونیا ویریده	تک رشته‌ای سه قطعه‌ای حلقوی	Ambisense				
ارتومیکسو ویریده	تک رشته‌ای قطعه قطعه	منفی	حساس	دارند	مارپیچی	
پارامیکسو ویریده	تک رشته‌ای خطی					
رابدو ویریده	تک رشته‌ای خطی					
بورنا ویریده	تک رشته‌ای خطی					
فیلو ویریده	تک رشته‌ای خطی					
دلتا ویروس	تک رشته‌ای حلقوی					منفی

### پوشینه ویروسی (envelope)

پوشش لیپیدی در برخی از ویروس‌ها وجود داشته و طی جوانه‌زنی کسب می‌شود. پروتئین‌های گلیکوزیله در سطح پوشینه هستند.

– ویروس‌های دارای پوشینه اغلب به اتر و حلال‌های دیگر شیمیایی حساس هستند و در صورت آسیب یا از دست دادن لیپید، عفونت‌زایی خود را از دست می‌دهند. ویروس‌های فاقد لیپید معمولاً به اتر مقاوم هستند.

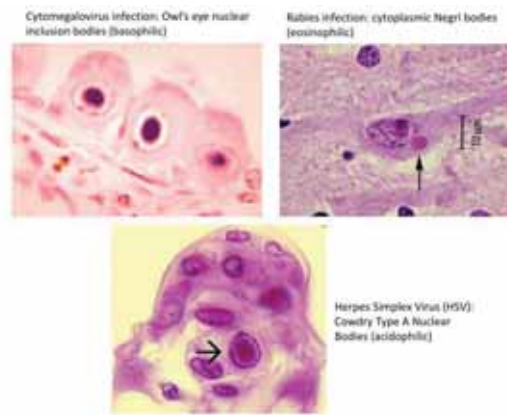
### گلیکوپروتئین‌های ویروسی

۱. اتصال به گیرنده‌های سلولی.
۲. ادغام غشاها (HA2 انفلوانزا، پروتئین F پارامیکسو ویریده، HIV gp4)
۳. آنتی‌ژن‌های مهم ویروسی
۴. نقش آنزیمی (NA انفلوانزا و برخی از پارامیکسو ویریده، استراز کرونا ویریده)

## کشت و ارزیابی ویروس‌ها الف) تشخیص سلول آلوده به ویروس

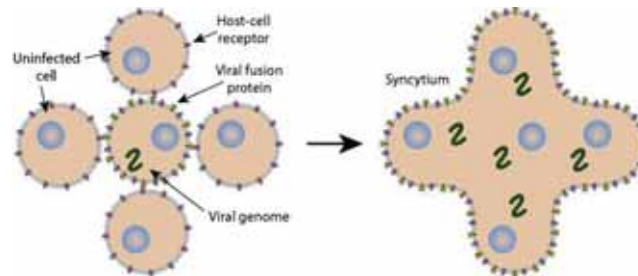
۱. پیدایش اثرات سایتوپاتیک (CPE):

- تشکیل اجسام اینکلوزنی (Inclusion Bodies): این اجسام که ناشی از تکثیر ویروس در سلول ایجاد می‌شوند ممکن است در هسته (ویروس هرپس)، در سیتوپلاسم (ویروس پاکس) یا در هر دو (سرخک و CMV) باشند.



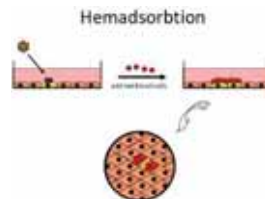
تصویر شماره ۱-۳. اجسام اینکلوزنی در برخی ویروس‌ها

- تشکیل سلول‌های غول‌آسا (Giant Cell): از مشخصه‌های بارز عفونت با لنتی ویروس‌ها، پارامیکسوویروس‌ها و برخی هرپس ویروس‌ها ایجاد سینسیشیا (Syncytia) در نتیجه فیوژن غشای سلول آلوده با سلول‌های همسایه است.



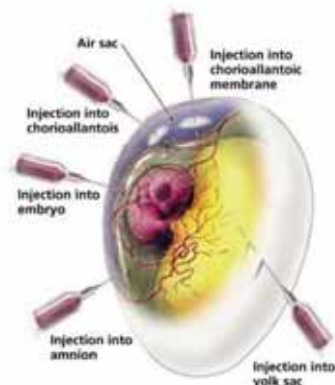
تصویر ۱-۴. سینسیشیا ناشی از برخی ویروس‌ها

۲. همادسورپشن (Hemadsorption): سلول‌هایی که با ارتومیکسو، پارامیکسو یا توگاوایروس‌ها آلوده شده‌اند، توانایی جذب اریتروسیت‌ها را به غشای خود پیدا می‌کنند.



تصویر ۱-۵. همادسورپشن

۳. تکثیر ویروس در تخم‌مرغ جنین‌دار: مرگ جنین (ویروس‌های آنسفالیت)، ایجاد pock یا پلاک بر روی غشای کوریوالانتوتیک (هرپس، آبله، واکسینیا)، پیدایش هم‌گلوتینین در مایعات یا بافت‌های جنین (انفلوانزا).



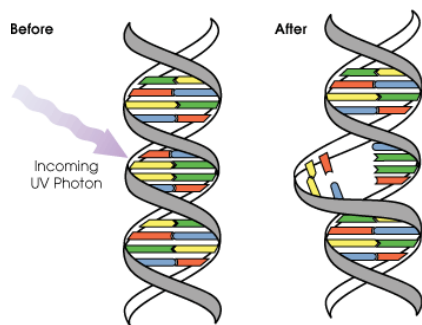
تصویر ۱-۶. تخم‌مرغ جنین‌دار

### ارزیابی کمی ویروس‌ها

در روش‌های فیزیکی شامل شمارش مستقیم در میکروسکوپ الکترونی، آزمون هم‌گلوتیناسیون و انواع روش‌های سرولوژیک (RIA یا ELISA) ذرات عفونی از غیر عفونی قابل افتراق نیستند اما با روش‌های بیولوژیک مانند آزمون پلاک و TCID<sub>50</sub> امکانپذیر است.

### واکنش ویروس نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی پایدار نمودن ویروس‌ها بوسیله املاح برای تهیه واکسن

- کلرید منیزیم: پیکورناویروس‌ها و رتوویروس‌ها
- سولفات منیزیم: ارتومیکسیوویروس‌ها و پارامیکسو ویروس‌ها
- سولفات سدیم: هرپس ویروس‌ها
- pH: ویروس‌های گوآرشه به شرایط اسیدی مقاومند، درحالی که تمام وسایر شرایط قلیایی حساسند.
- **پرتو افشانی:** خاصیت عفونت‌زایی ویروس حساس‌ترین ویژگی ویروس نسبت به اشعه است، زیرا برای تکثیر ویروس وجود تمام محتویات ژنتیکی ویروس ضروری است.

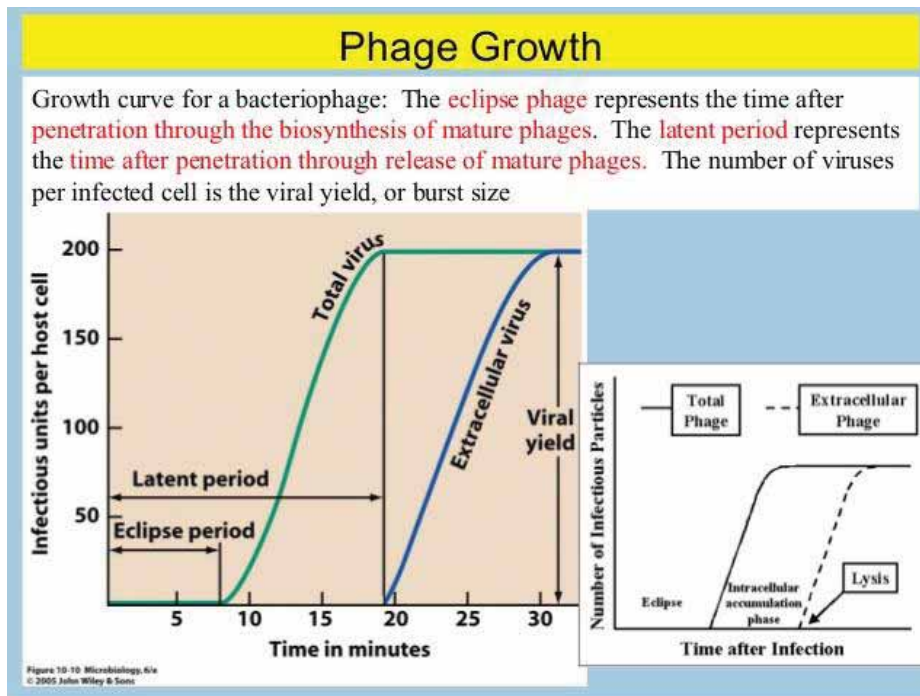


تصویر ۱-۷. اثر UV بر ژنوم ویروس

- **حساسیت به اتر:** حساسیت به اتر ویروس‌های دارای پوشینه را از ویروس‌های فاقد پوشینه متمایز می‌سازد.
- **فرمالدئید (فرمالین):** با اثری که بر اسید نوکلئیک ویروسی می‌گذارد، عفونت‌زایی آن را از بین می‌برد، بدون اینکه خاصیت آنتی‌ژنی پروتئین‌های آن را تخریب کند؛ بنابراین اغلب در تهیه واکسن‌های حاوی ویروس غیرفعال به کار می‌رود.

### مروری بر تکثیر ویروس‌ها

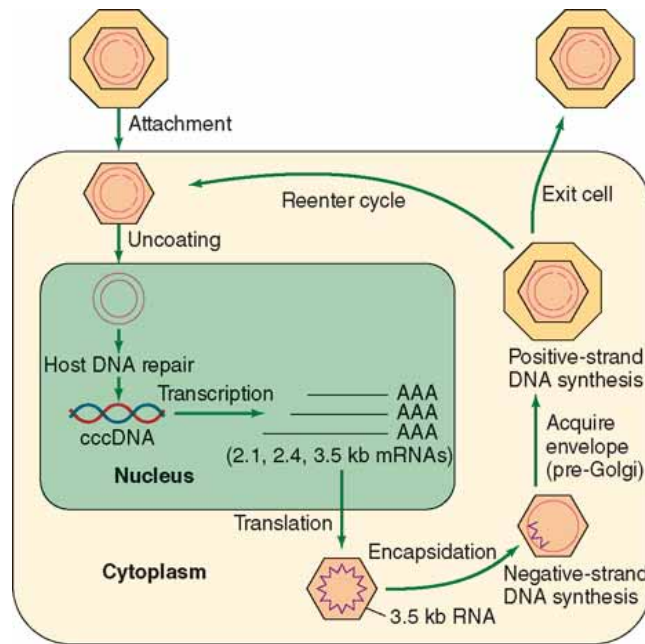
یک ویژگی منحصر بفرد تکثیر ویروسی این است که ویرون به محض واکنش با سلول میزبان تخریب شده و عفونت‌زایی قابل اندازه‌گیری آن از بین می‌رود و تنها زمانی دوباره باز می‌گردد که ویروس جدید تولید شود. این مرحله از چرخه رشد (بدون پوشش شدن تا تولید پارتیکل جدید) را دوره محاق (Eclipse Period) می‌گویند.



تصویر ۱-۱. نمودار فاز رشد در ویروس‌ها

### مراحل کلی در چرخه تکثیر ویروس ۱. اتصال (Attachment)

اولین مرحله در عفونت ویروسی، اتصال یا واکنش متقابل ویرون با گیرنده‌های اختصاصی واقع بر سطح سلول میزبان می‌باشد.



Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition: www.accessmedicine.com

تصویر ۱-۹. مراحل کلی چرخه تکثیر در ویروس‌ها

جدول ۱-۲. گیرنده‌ها و لیگاندهای مهم در ویروس‌ها

مثال‌هایی از لیگاندهای ویروسی و گیرنده‌های سلولی		
گیرنده سلولی	پروتئین‌های حاوی لیگاند	ویروس
CD21(C3dg receptor, CR2)		EBV
ICAM-۱		Rhinovirus
CD155	VP1	Poliovirus
Human aminopeptidase N		Human coronavirus
Sialic acid-containing glycoprotein	HA	Influenza A virus
CD4	gp120	HIV

### ۲. نفوذ (Penetration)

اندوسیتوز وابسته به گیرنده (اکثر ویروس‌ها)، یا از طریق نفوذ مستقیم (فقط روتا) و یا از طریق ادغام پوشینه ویروس در غشای پلاسمایی (هریس، پارامیکسو، رترو) می‌باشد.

### ۳. بدون پوشش شدن (Uncoating)

جدا شدن فیزیکی اسید نوکلئیک ویروسی از اجزای ساختمانی خارجی ویروس

#### ۴. رونویسی

- از آنجا که رونویسی DNA ویروس‌های هسته‌ای توسط ماشین رونویسی سلولی انجام می‌شود، mRNAهای مونوسیسترونیکی تولید می‌شوند که برای ترجمه مشکلی ندارند.
- ویروس‌های دارای RNA سنس مثبت (به‌جز رتروویروس‌ها)، ژنوم خود را تحویل ریبوزوم‌های سلولی می‌دهند و چرخه تکثیر را با ترجمه آغاز می‌کنند.
- ویروس‌های دارای RNA دو رشته‌ای، RNA سنس منفی و Ambisense به خودی خود عفونی نیستند و باید از RdRP موجود در ویرون برای سنتز mRNA و تکثیر ژنوم استفاده می‌کنند.
- رتروویروس‌ها از ژنوم ssRNA خود توسط آنزیم RT ویروسی، dsDNA پروویروسی را می‌سازند که پس از ادغام در ژنوم میزبان، توسط آنزیم RNA Pol II رونویسی گردد.
- ژنوم ssRNA سنس منفی حلقوی ویروس هپاتیت D، به‌طور استثنایی در میان ویروس‌های حیوانی، توسط RNAPol II سلولی رونویسی و همانندسازی می‌کند.

#### ۵. مکانیسم‌های ترجمه و بررسی

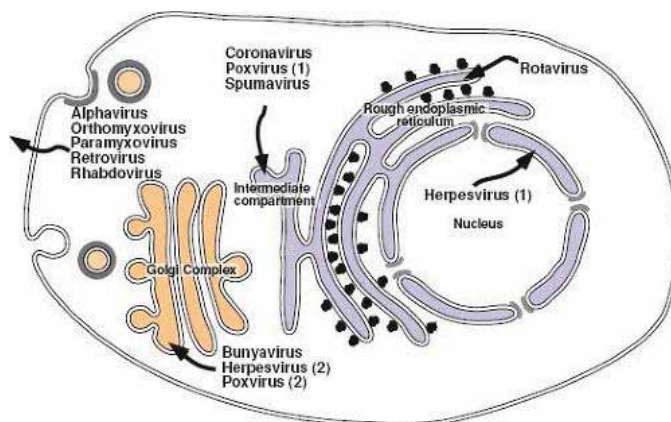
ویروس‌ها از مکانیسم‌های خاصی برای ترجمه پروتئین‌هایشان استفاده می‌کنند که مهمترین آنها سنتز پلی‌پروتئین (پیکورنا، فلاوی، رترو) و Internal Ribosome Entry (پیکورنا، هپاتیت C و HIV) است.

#### ۶. همانندسازی

- بیشتر DNA ویروس‌های یوکاریوتی در هسته تکثیر می‌شوند، به استثنای پاکس ویروس‌ها که تماماً در سیتوپلاسم تکثیر می‌شوند و هپاتیت B که قسمتی در سیتوپلاسم و قسمتی در هسته می‌باشد.
- بیشتر RNA ویروس‌ها در سیتوپلاسم تکثیر می‌یابند، به استثنای رترو، ارتومیکسو، بورنا ویروس‌ها و ویروس هپاتیت D که در هسته تکثیر می‌یابند.
- محل تکثیر مزایای خاصی برای ویروس ایجاد می‌کند؛ مثلاً ویروس‌هایی که در هسته تکثیر می‌شوند، امکان استفاده از سیستم RNA Splicing سلول میزبان را پیدا می‌کنند.

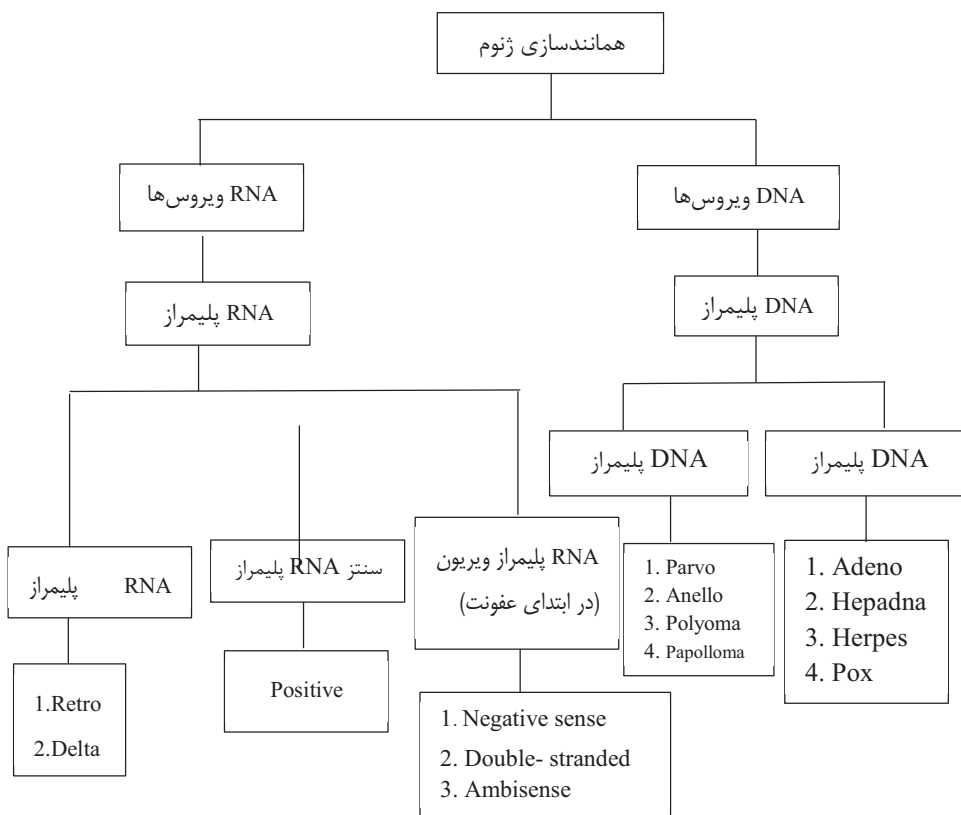
#### ۷. مورفونز و رهایی ویروس

- ژنوم‌های ویروسی و پلی‌پپتیدهای کپسید که سنتز شده‌اند، گردهمایی می‌کنند تا ویروس‌های جدید را تشکیل دهند. کپسیدهای بیست وجهی می‌توانند بدون حضور اسید نوکلئیک تشکیل گردند، اما نوکلئوکپسید ویروس‌های با تقارن مارپیچی بدون حضور RNA ویروسی ایجاد نمی‌شوند. هیچ مکانیسم خاصی برای رهایی ویروس‌های بدون پوشش از سلول وجود ندارد؛ سلول آلوده بالاخره متلاشی شده و ذرات ویروسی رها می‌شوند.
- ویروس‌های دارای پوشینه با روند جوانه‌زنی از یکی از غشاهای سلولی (اکثراً غشای پلاسمایی) رها می‌شوند.
  - برخی ویروس‌ها متحمل پوشینه‌دار شدن موقتی می‌گردند (روتا) و در برخی موارد پوشینه‌دار شدن مجدد روی می‌دهد (هرپس)
  - برخی از ویروس‌ها برای بلوغ و پروتئین‌های خود نیاز به برش پروتئولیتیک برخی از پروتئین‌های خود دارند. از این گروه می‌توان به آدنوویروس‌ها، رتروویروس‌ها، هرپس‌های ویروس‌ها و پیکورنا ویروس‌ها اشاره کرد.

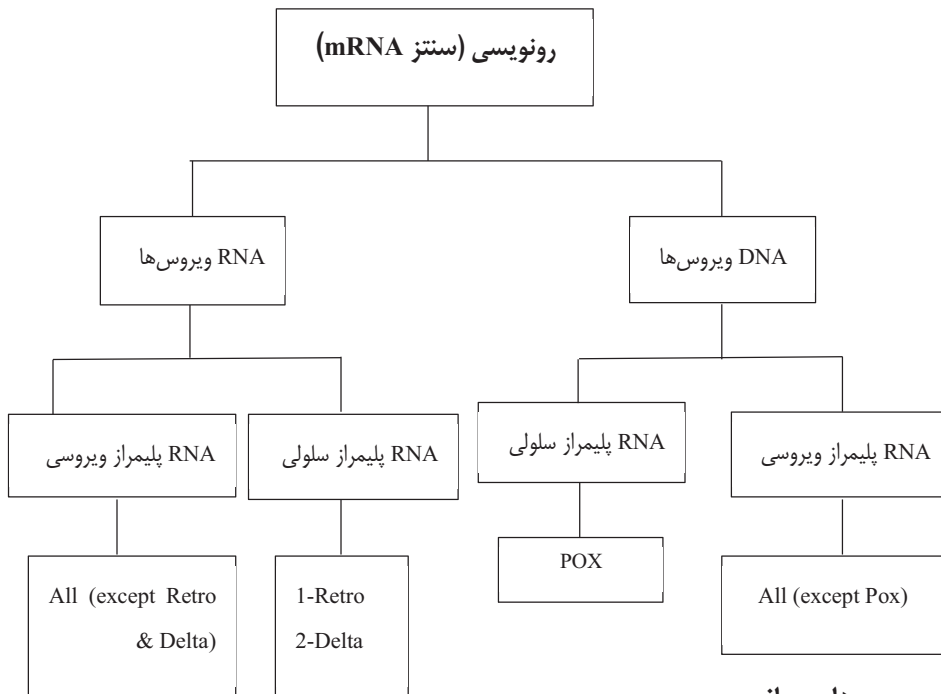


تصویر ۱-۱. مراحل جوانه‌زنی و کسب پوشینه در ویروس‌های مختلف

- در اکثر RNA ویروس‌های سنس منفی (ارتومیکسو، پارامیکسو، رابدو، فیلو، بورنا، آرنا) و رتروویروس‌ها، پروتئین خاصی به نام پروتئین ماتریکس (MA) واسطه برهمکنش بین گلیکوپروتئین‌ها و RNP ها به منظور جوانه زنی کار آمد است.







### ژنتیک ویروس‌های جانوری

#### ویروس‌های ناقص

- ذرات ناقص مداخله‌گر (Defective Interfering Particles): قطعات اصلی ژنوم را از دست داده‌اند.
  - الف) نیاز به یک ویروس عفونت‌زای هم‌تیپ به‌عنوان ویروس کمکی برای تکثیر دارند (رتروویروس‌ها).
  - ب) به یک ویروس غیر هم‌تیپ جهت همانندسازی خود نیاز دارند. ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) و ویروس هیپاتیت D (عامل دلتا) تنها در حضور عفونت هم‌زمان با آدنوویروس‌ها و ویروس هیپاتیت B، به ترتیب، تکثیر می‌یابند.

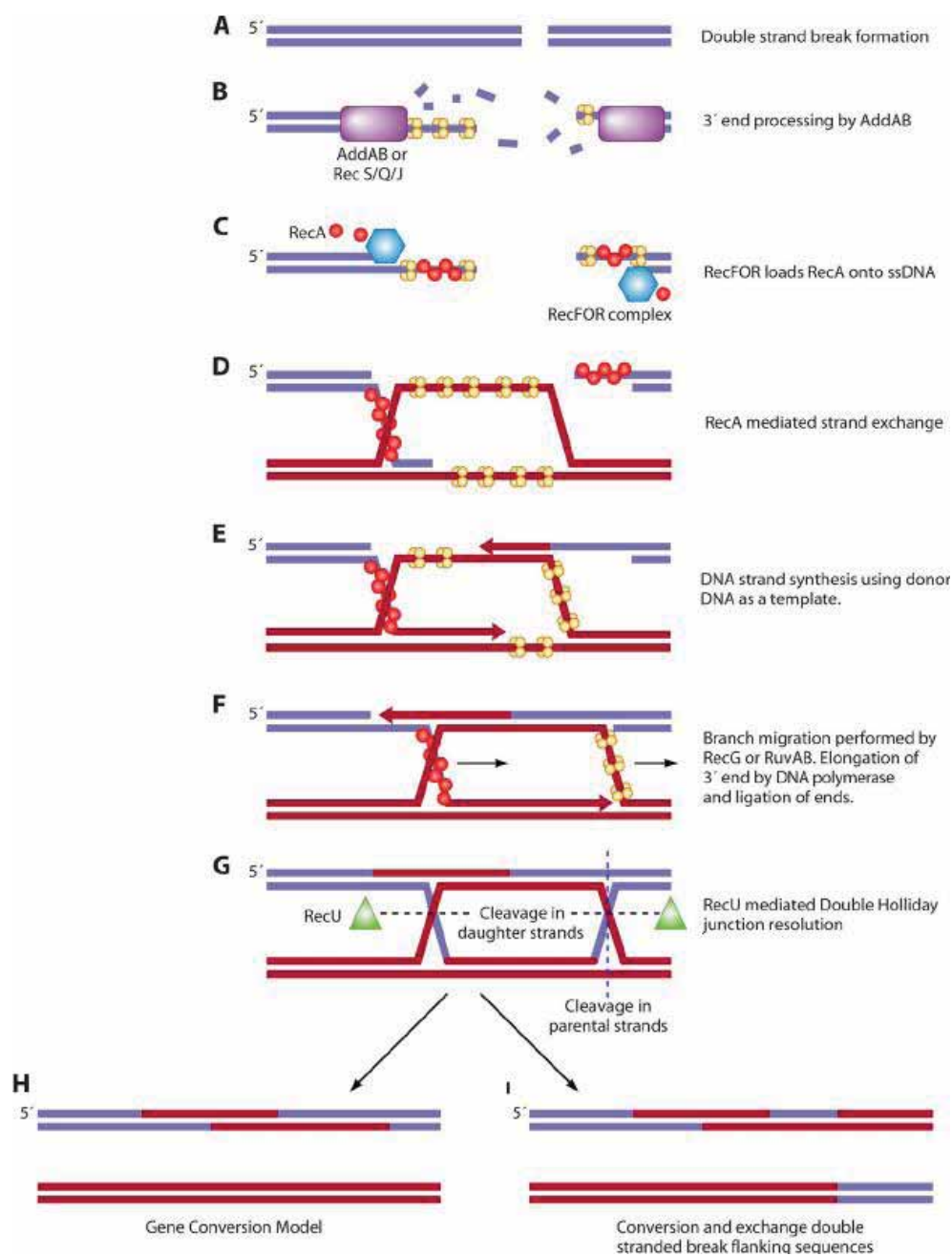
ویریون‌های کاذب (Pseudovirions): بجای ژنوم ویروسی قطعه‌ای از ژنوم میزبان را دربرگرفته‌اند.

#### واکنش بین ویروس‌ها

- نوترکیبی (Recombination):

#### انواع مکانیسم‌های نوترکیبی

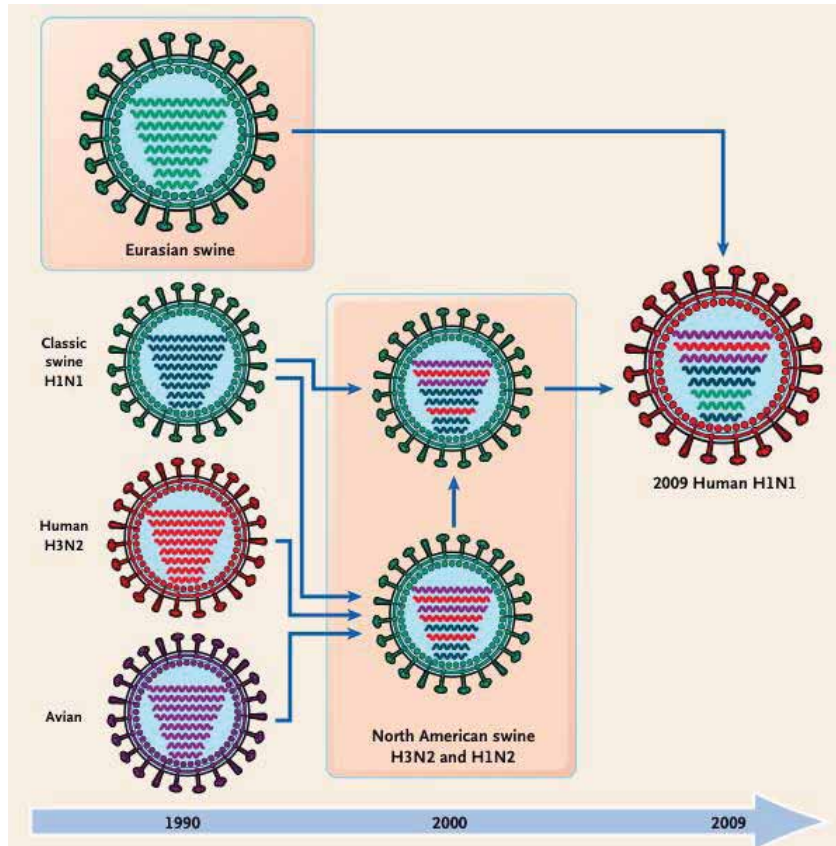
- در DNA ویروس‌ها نوترکیبی حاصل شکست فیزیکی و اتصال مجدد ملکول‌های DNA والدی از طریق نواحی دارای همولوژی توالی است (Homologous Recombination)



تصویر ۱-۱۱. نوترکیبی در ویروس‌ها

- در RNA ویروس‌های دارای ژنوم بدون قطعه، تنها در کرونا و رتروویروس‌ها نوترکیبی کارآمدی مشاهده می‌شود؛ در هنگام همانندسازی و از طریق copy choice آنزیم پلیمر از (تعویض الگو در زمان همانندسازی).

- در RNA ویروس‌های دارای ژنوم قطعه قطعه، نوترکیبی از طریق نوترتیبی (Reassortment) قطعات منفرد ژنوم از والدین در نسل بعد ویروسی رخ می‌دهد (ارتومیکسو، رئو، پیکوبیرنا، بونیا و آرنا).



تصویر ۱-۱۲. نوترتیبی در ویروس‌ها

### فعالیت مجدد ژنتیکی (Genetic Reactivation)

الف) Marker Rescue ورود قسمتی از ژنوم ویروس غیرفعال به ژنوم ویروین فعال.  
 ب) فعالیت مجدد تکثیری (Multiplicity Reactivation): بین تعداد زیادی از ویروس‌ها رخ داده و یک ویروس فعال ایجاد می‌نمایند.

### تکمیل (Complementation)

یکی از ویروس‌ها با تولید ماده‌ای که ویروس دوم در تولید آن ناتوان است، به آن ویروس امکان رشد می‌دهد.

### اختلاط فنوتیپی (Phenotypic Mixing)

ارتباط یک ژنوتیپ با یک فنوتیپ غیرهم تپ است.

چنانچه ژنوم در پوسته پروتئینی کاملاً غیر هم تپ قرار گیرد، پوشاندن فنوتیپی (Phenotypic Masking) یا Transcapsidation نامیده می‌شود.

چنانچه نوکلئوکپسید ویروسی درون پوشینه اختصاصی ویروس دیگری قرار گیرد، تشکیل تیپ کاذب (Pseudotype Formation)

### تداخل interference

آلودگی کشت‌های سلولی یا حیوانات با دو ویروس مختلف، اغلب منجر به توقف تکثیر یک از آنها می‌گردد.

### سرطان‌زایی سلول‌ها توسط ویروس‌ها

تمام RNA ویروس‌های تومورزا را به خانواده رترو (به استثنای HCV) تمام DNA ویروس‌ها به استثنای پاروویروس‌ها، قادرند سلول‌ها را ترانس فرم کنند. انکوپروتئین‌های این ویروس‌ها باعث ممانعت از عملکرد پروتئین‌های مهارگر تومور سلولی (p53 و pRb) می‌شوند و سلول غیرفعال را وادار به ورود به فاز S تکثیر می‌کنند.

**جدول ۱-۳. پروتئین‌های ایجادکننده سرطان‌زایی و اهداف این پروتئین‌ها در ویروس‌های مهم سرطان‌زا**

Virus	Gene Product	Cellular Target
Adenovirus	EIA	Rb
	EIB	p53
SV40	Large T antigen	Rb, p53
Polyomavirus	Large T antigen	Rb
	Middle T antigen	Sre, P13-K
Papillomavirus	E7	Rb
	E6	p53
	E5	PDGF receptor

### شیمی‌درمانی ضدویروسی

#### مشابه‌های نوکلئوزیدی

این عوامل با dNTPها رقابت می‌کنند و اکثراً باعث خاتمه زنجیره در حال رشد می‌شوند. خاصیت انتخابی برخی از این داروها از آن جهت است که برای فعال شدن نیاز به فسفریلاسیون توسط کینازهای ویروسی (مانند تیمیدین کیناز) دارند.

– مثال: آسیکلوویر، گانسیکلوویر، لامیوویدین، ریباویرین، ویدارابین، زیدوودین (آزیدوتیمین یا AZT) با مشابه‌های نوکلئوزیدی در داشتن یک گروه فسفات تفاوت دارند، مهارکننده رقابتی dNTPها هستند و باعث خاتمه زنجیره در حال رشد می‌شوند.

مثال: سیدوفوویر (Cidofovir)، آدنوویر (Adefovir) و تنوفوویر (Tenofovir)

#### مهارکننده‌های RT غیر نوکلئوزیدی (NNRTIs)

نیازی به فسفریلاسیون ندارند و با نوکلئوزید تری فسفات‌ها رقابت نمی‌کنند. این داروها مستقیماً به آنزیم RT متصل شده و مکان کاتالیتیک آنزیم را تخریب می‌کنند. مثال: نوری راپین (Nevirapine)

#### مهارکننده‌های پروتئاز

مثال: ساکوی ناویر (Saquinavir)، ایندیناویر (Indinavir)، ریتوناویر (Ritonavir)