خدمات ویژه رایگان: مشاوره، برنامه ریزی و رفع اشکال
عضویت در کانال نکات مهم فیلدز ۲۰۲۶

پوشش دهی:
عالی

معجزه فیلدز

(مجموعه عصاره‌یافته و جامع زیرنکات هوشمندِ)

Fields Virology

ویژه آزمون دکتری تخصصی (PhD) ویروس‌شناسی پزشکی

دکتر امیر محمد البرزی



شماره تماس: ۰۹۳۷۸۴۳۶۸۸۶ آی دی: @AM_Alborzi

بسمه تعالی

مقدمه

در دنیای پرشتاب و پیچیده پزشکی امروز، ویروس‌شناسی به عنوان یکی از پویاترین و چالش‌برانگیزترین حوزه‌های علوم پایه مطرح است. ویروس‌ها، این ذرات میکروسکوپی اما مقتدر، از دیرباز نقشی حیاتی در توازن میان سلامت و بیماری ایفا کرده‌اند. از طغیان‌های فصلی گرفته تا پاندمی‌های جهانی که مسیر تاریخ را تغییر داده‌اند، همگی گواهی بر ضرورت شناخت عمیق و دقیق این عوامل بیماری‌زا هستند. جزوه «**معجزه» (مجموعه عصاره‌یافته و جامع زیرنکات هوشمندِ فیلدز)** با هدف ارائه یک منبع جامع، متمرکز و کاربردی از کتاب مرجع «ویروس‌شناسی فیلدز» برای داوطلبان آزمون دکتری تخصصی (Ph.D) ویروس‌شناسی پزشکی وزارت بهداشت تدوین شده است.

چرا نام «معجزه»؟

این عنوان فراتر از یک نام تبلیغاتی، در واقع «شناسنامه» و «متدولوژی» نگارش این اثر است. واژه معجزه بازتاب‌دهنده تمرکز ویژه من بر استخراجِ هوشمندانه زیرنکاتی است که معمولاً در مطالعه گذرا از چشم دور می‌مانند. در این جزوه، عصاره دانش فیلدز در یک ساختار منسجم و مهندسی‌شده گردآوری شده است تا مسیری کوتاه و مطمئن برای تسلط بر حجم عظیم مطالب فراهم شود.

در تدوین این مجموعه، تلاش بر آن بوده تا با بیانی شیوا و سازمان‌یافته، مفاهیم کلیدی و نکات تست‌خیزِ رفرانس فیلدز که منبع اصلی طرح سؤالات آزمون دکتری است، به صورت فشرده و کاملاً منطبق بر سرفصل‌های امتحانی ارائه گردد.

با توجه به پوشش‌دهی بالای مطالب، شما می‌توانید با خیالی آسوده از تعدد منابع و جزوات متفرقه عبور کرده و با اعتماد به این منبع، یادگیری خود را آغاز کنید. همچنین برای حمایت از شما در این مسیر، امکان عضویت در گروه «دانشجویان معجزه» فراهم شده است تا بتوانید از ***خدمات ویژه رایگان: مشاوره، برنامه ریزی و رفع اشکال و همچنین عضویت در کانال نکات مهم فیلدز ۲۰۲۶ بهرمند شوید.***

بی‌شک مطالعه دقیق این جزوه، نه تنها پلی برای موفقیت در آزمون پیش رو خواهد بود، بلکه سنگ‌بنای دانش تخصصی شما را تقویت کرده و شما را برای ورود به مقطع دکتری تخصصی، عرصه‌های پژوهشی و خدمات بالینی آماده می‌سازد.

با آرزوی موفقیت و درخشش روزافزون برای تمامی شما عزیزان

امیر محمد البرزی

دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) ویروس‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

پوشش دهی جزوه

ردیف	سال	پوشش دهی
۱	۱۴۰۱ و قبل از آن	۱۰۰ درصد
۲	۱۴۰۲	۸۹/۸۷ درصد
۳	۱۴۰۳	۸۷/۳ درصد
۴	۱۴۰۴	۷۵/۶۴ درصد
۵	۱۴۰۵	۸۷/۱۴ درصد

تعداد صفحات جزوه

۱	جزوه جزوه عمومی و جداول مهم	۲۷۵ صفحه
۲	جزوه DNA	۳۹۶ صفحه
۳	جزوه RNA	۴۹۶ صفحه

خدمات ویژه رایگان: مشاوره، برنامه ریزی و رفع اشکال
عضویت در کانال نکات مهم فیلدز ۲۰۲۶

پوشش دهی: عالیییییییییی

معجزه فیلدز

(مجموعه عصاره‌یافته و جامع زیرنکات هوشمندِ)

ویروس شناسی عمومی

Fields Virology

ویژه آزمون دکتری تخصصی (PhD) ویروس‌شناسی پزشکی

دکتر امیر محمد البرزی



شماره تماس: ۰۹۳۷۸۴۳۶۸۸۶ آی دی: @AM_Alborzi

فهرست مطالب جزوه عمومی + جزوه نکات و جداول مهم

عنوان	صفحه
فصل اول: تکامل ویروس ها	۱
فصل دوم: خصوصیات ویروس ها	۱۱
فصل سوم: پریون، ویروئید و ویروسوئید	۴۳
فصل چهارم: اتصال و ورود ویروس به سلول	۷۰
فصل پنجم: انتشار ویروس ها و بیماری زایی	۹۷
فصل ششم: سرطان زایی در ویروس ها	۱۱۴
فصل هفتم: ویروس و سیستم ایمنی میزبان	۱۲۱
فصل هشتم: ژنتیک ویروس ها	۱۳۹
فصل نهم: جهش یافته های ویروسی	۱۴۹
فصل دهم: تکثیر ویروس	۱۵۲
فصل یازدهم: سنتز پروتئین	۱۶۹
فصل دوازدهم: کشت سلولی	۱۸۶
فصل سیزدهم: روش های تشخیصی در ویروس شناسی	۲۰۱
فصل چهاردهم: باکتریوفاژها	۲۱۱
فصل پانزدهم: وکتور ویروس ها	۲۲۵
فصل شانزدهم: داروهای ضد ویروسی	۲۲۷
فصل هفدهم: واکسن های ضد ویروسی	۲۵۸
فصل هجدهم: میکروسکوپ الکترونی	۲۷۴

فصل سوم: پریون (Prions)، ویروئید و ویروسوئید

پریون‌ها حالت‌های جایگزین و قابل انتقال پروتئین‌ها هستند.

- پریون‌ها عوامل عفونی یا انتقال‌دهنده بر پایه پروتئین هستند که برخلاف ویروس‌ها و سایر پاتوژن‌ها، فاقد ژنوم اسید نوکلئیک اختصاصی می‌باشند.

- بیماری‌های پریونی شاخص در پستانداران شامل بیماری کروتزفلد-جاکوب (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) در انسان، آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی (bovine spongiform encephalopathy, BSE) در گاو، اسکراپی (scrapie) در گوسفند و بز و بیماری تحلیل‌رونده مزمن (chronic wasting disease, CWD) در گوزن و الک (elk) می‌باشد.

- پریون‌ها معمولاً فرم‌های غیرطبیعی (nonnative) پروتئین‌های میزبان هستند که از طریق تبدیل همتای نرمال خود به حالت پریونی، خود را همانندسازی می‌کنند.

- پریون‌ها در قارچ‌ها شامل عناصر اپی‌ژنتیک وراثتی (inheritance) هستند که از فرم‌های تغییر یافته پروتئین‌های میزبان تشکیل شده و پس از انتقال به میزبان جدید، باعث ایجاد تغییر فنوتیپی قابل وراثت در دریافت‌کننده می‌شوند.

- اگرچه اکثر پریون‌ها در میزبان ایجاد بیماری می‌کنند، اما برخی از آن‌ها دارای نقش‌های فیزیولوژیک (عملکرد طبیعی) هستند.

- برای تولید پریون‌های عفونی، وجود یک میزبان حساس که پروتئین پیش‌ساز نرمال را تولید کند ضروری است، زیرا پریون‌ها فاقد هرگونه کد اسید نوکلئیک برای خود می‌باشند.

- بسیاری از پروتئین‌ها در شرایط طبیعی یا آزمایشگاهی، چه در درون‌تن (in vivo) و چه در برون‌تن (in vitro)، می‌توانند به صورت تجمعات منظم (ordered aggregates) مجدداً تاخورده یا سازمان‌دهی شوند و باعث تحریک رشد تجمعات بعدی گردند.

- مفهوم دقیق پریون بر این اصل استوار است که حالت تغییر یافته پروتئین باید توانایی انتشار بین افراد یا حداقل توانایی انتقال سلول به سلول را در یک میزبان چند سلولی داشته باشد.

تحول مفهوم پریون (تکامل مفهوم پریون)

- پریون‌ها عوامل عفونی بر پایه پروتئین هستند که برخلاف ویروس‌ها و سایر پاتوژن‌ها، فاقد ژنوم اختصاصی اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) می‌باشند.

- پروتئین پریون توسط یک ژن منفرد کروموزومی میزبان کد می‌شود که در انسان ژن PRNP در نزدیکی انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰ و در جوندگان ژن Prnp نامیده می‌شود.

- ژن کد پروتئین پریون هم در افراد آلوده و هم در افراد غیرآلوده وجود دارد و مهم‌ترین وجه تمایز پریون از ویروس، تولید هر دو ایزوفرم پروتئین توسط ژن میزبان است.

- پریون‌های طبیعی و غیربیماری‌زا به صورت PrPC (پریون سلولی) و انواع بیماری‌زا و پاتولوژیک به صورت PrPSc (پریون اسکراپی) نشان داده می‌شوند.

- ایزوفرم PrPC به صورت محلول در شوینده (detergent-soluble)، عمدتاً مونومر (monomeric)، حساس به پروتئاز و دارای ساختار غالب مارپیچ آلفا (واجد چهار α-Helix) است.

- ایزوفرم PrPSc معمولاً به صورت تجمعی (aggregated)، نامحلول و با مقاومت نسبی به پروتئاز است که دارای ساختار غنی از صفحات بتا (تبدیل دو مارپیچ آلفا به چهار زنجیره β-Strand) می‌باشد.

- تبدیل PrPC به PrPSc یک تغییر پس از ترجمه (posttranslational conversion) است که طی آن پروتئین پیش‌ساز نرمال به حالت پریونی تغییر شکل می‌دهد.

- محل انتشار و تمرکز پروتئین‌های پریون در سطح سلول، نواحی غشایی معروف به رفت‌های لیپیدی (Lipid Rafts) می‌باشد.
- پریون‌ها فاقد خاصیت آنتی‌ژنی هستند، بنابراین هیچ‌گونه پاسخ التهابی یا پاسخ سیستم ایمنی را در میزبان تحریک نمی‌کنند.
- ضایعات ناشی از بیماری‌های پریونی به صورت تجمعات آمیلوئیدی و تغییرات اسفنجی‌شکل دیده می‌شود که مشابه ضایعات بیماری آلزایمر است.
- بیماری‌های پریونی یا آنسفالوپاتی‌های اسفنجی‌شکل قابل انتقال (TSEs) دارای دوره نهفته بسیار طولانی هستند که در انسان می‌تواند بیش از ۴۰ سال طول بکشد.
- به دلیل دوره نهفته طولانی و اندازه بسیار کوچک ذرات عفونی، در گذشته به این عوامل ویروس‌های کند (slow viruses) گفته می‌شد.
- قدیمی‌ترین توصیف بیماری پریونی مربوط به قرن ۱۸ و بیماری اسکراپی در گوسفندان است که با خارش پوست و تمایل حیوان به ساییدن خود به اشیاء زبر شناخته می‌شود.
- عامل عفونی اسکراپی در برابر تیمارهای تخریب‌کننده سایر پاتوژن‌ها بسیار مقاوم است و می‌تواند سال‌ها در مراتع باقی بماند.
- بیماری کورو (kuru) به معنای لرزش، یک بیماری تحلیل‌رونده عصبی در قوم فور پاپوآ گینه نو بود که علائمی نظیر میوکلونوس واکنشی (startle myoclonus) داشت.
- کارلتون گایدشک (Carleton Gajdusek) ثابت کرد که کورو و بیماری کروتزفلد-جاکوب (CJD) قابل انتقال هستند و به همین دلیل در سال ۱۹۷۶ برنده جایزه نوبل شد.
- انتقال بیماری کورو از طریق مراسم آدم‌خواری سنتی صورت می‌گرفت و به دلیل مصرف بافت مغز (دارای تیتر بالای عامل عفونی) توسط زنان و کودکان، شیوع در این گروه‌ها بیشتر بود.
- ویلیام هادلو شباهت‌های آسیب‌شناختی عصبی (تغییرات اسفنجی‌شکل) بین کورو و اسکراپی را کشف کرد.
- پاتریشیا مرز فیبریل‌های مرتبط با اسکراپی (Scrapie-Associated Fibrils, SAF) را در مغزهای آلوده شناسایی کرد و استنلی پروزینر پروتئین مقاوم به پروتئاز (protease-resistant protein, "PRP") را که جزء اصلی SAF است، پریون نامید.
- از دیگر بیماری‌های پریونی پستانداران می‌توان به آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی (BSE) در گاو، و بیماری تحلیل‌رونده مزمن (CWD) در گوزن و الک (elk) اشاره کرد.
- در صورت ابتلای همزمان به بیماری پریونی و نفریت (التهاب کلیه)، پروتئین‌های پریون از طریق ادرار دفع می‌شوند.
- پریون‌ها در قارچ‌ها به عنوان عناصر اپی‌ژنتیک وراثتی عمل کرده و باعث ایجاد تغییرات فنوتیپی قابل وراثت در دریافت‌کننده می‌شوند.
- برخی پریون‌ها علی‌رغم ماهیت بیماری‌زا در اکثر موارد، ممکن است دارای نقش‌های فیزیولوژیک و طبیعی در بدن باشند.
- ژن PrP در همستر سوری که Prnp نامیده می‌شود پروتئینی با ۲۵۴ اسید آمینه را کد می‌کند.
- مولکول PrP پستانداران دارای ویژگی‌های ساختاری شامل تکرارهای هشت‌پپتیدی (octarepeats)، یک پیوند دی‌سولفیدی (S-S)، دو محل های گلیکوزیلاسیون مرتبط با نیتروژن (N-linked glycosylation) و یک لنگر گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI anchor) در انتهای کربوکسیل (C-terminal) است.
- در بررسی‌های ایمونوبلات (Immunoblot)، پروتئین PrPC در هموژنه مغز سالم توسط تیمار با پروتئیناز K به طور کامل تخریب و حذف می‌شود.
- پروتئین PrPC در پستانداران سالم معمولاً یک مونومر (monomer) متصل به غشاء است که در بسیاری از انواع سلول‌ها به‌ویژه در نورون‌ها (سلول‌های عصبی) به وفور بیان می‌شود.
- ساختار PrPC شامل یک دومین منعطف در انتهای N و یک دومین تاشده (folded) در انتهای C است که دارای سه مارپیچ (helix) می‌باشد.

- پروتئین PrPC می‌تواند تا دو زنجیره گلیکان (glycan) و یک لنگر غشایی GPI در انتهای خود داشته باشد.
- در پستانداران بیمار، PrPC تک‌پار به PrPSc تبدیل می‌شود که معمولاً به صورت چندپارهای (multimers) متصل به غشاء یافت می‌شود.
- پروتئین PrPSc گاهی می‌تواند از محیط غشایی رها شده و پلاک‌های خارج سلولی (extracellular plaques) را تشکیل دهد.

تکثیر و سویه‌های پریون (Prion Replication and Strains)

- پروتئین PrP یک فاکتور حساسیت (susceptibility factor) اساسی برای ابتلا به بیماری‌های پریونی است و نبود آن مانع از بروز بیماری می‌شود.
- استنلی پروزینر (Prusiner) در سال ۱۹۹۷ به دلیل مشارکت‌های علمی و اثبات فرضیه پریون برنده جایزه نوبل شد.
- بیماری‌های پریونی خانوادگی در انسان با بیان انواع پروتئین‌های PrP جهش‌یافته مرتبط هستند.
- سویه‌های متمایز پریونی (prion strains) با فنوتیپ‌های بالینی، ویژگی‌های آسیب‌شناسی عصبی و دوره‌های نهفته متفاوت تعریف می‌شوند.
- تفاوت در کنفورماسیون (شکل فضایی) تجمع‌های غیرطبیعی PrP، اساس تنوع سویه‌های پریون در میزبان‌هایی است که توالی ژن PrP در آن‌ها یکسان و ثابت است.
- فرم‌های تجمعی و مرتبط با بیماری PrP می‌توانند به طور مستقیم تبدیل مولکول‌های PrP نرمال به فرم‌های غیرطبیعی را در شرایط برون‌تن (in vitro) القا کنند.
- شواهد بیوشیمیایی مستقیم نشان‌دهنده فعالیت خودتکثیری (self-replicating) پریون‌ها بدون نیاز به حضور اسیدهای نوکلئیک است.
- اختصاصیت بیوشیمیایی در واکنش‌های تبدیل پریونی، توجیه‌کننده مکانیسم‌های مولکولی ویژگی‌های سویه و سدهای انتقالی (transmission barriers) بین گونه‌های مختلف میزبان است.
- توسعه واکنش‌های تکثیر پریون در سیستم‌های بدون سلول (cell-free) ثابت کرد که پریون‌ها از تجمع‌های PrP بازتاشده تشکیل شده‌اند و فاقد هرگونه اسید نوکلئیک کد کننده اختصاصی هستند.
- وجود سویه‌های مختلف پریونی (Prion strains) در یک میزبان خاص، ناشی از تکثیر دقیق و حفظ ساختار فضایی (کنفورماسیون) ویژه در ایزوفرم PrPSc است.
- کوفاکتورهای غیرپروتئینی نظیر اسیدهای نوکلئیک غیر اختصاصی، گلیکوزآمینوگلیکان‌های سولفاته یا فسفولیپیدها بر تبدیل کنفورماسیونی PrP تأثیرگذار هستند.
- این کوفاکتورهای غیرپروتئینی می‌توانند حساسیت میزبان یا فنوتیپ‌های مختلف بیماری را تعدیل کنند.
- گزارش‌هایی مبنی بر آلودگی سلول‌های نوروبلاستومای موشی با ویروس نوروتروپیک آنفلوانزای پرندگان H5N1 و تأثیر آن بر فرآیندهای سلولی وجود دارد.

ویروس آنفلوانزا A (Influenza A virus) می‌تواند تشکیل PrPSc را تحریک کند که پس از آن قادر است به طور مداوم خودبه‌خود تکثیر یابد و به موش‌ها منتقل شود.

- بسیاری از بیماری‌های پستانداران مشابه اختلالات پریونی مبتنی بر PrP، شامل تشکیل و گسترش پریون‌مانند (prionlike) تجمع‌های پروتئینی خاص در میزبان هستند. از نمونه‌های بارز این بیماری‌ها در انسان می‌توان به آلزایمر (پپتید Aβ و پروتئین تاو)، پارکینسون (آلفا سینوکلئین)، آنسفالوپاتی تروماتیک مزمن (تاو)، دیابت نوع ۲ (آمیلوئید پلی‌پپتید جزیره‌ای) و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (پروتئین ۴۳ پیوندشونده به TAR DNA، سوپراکسید دیسموتاز ۱ و پروتئین FUS) اشاره کرد.

نمای کلی پریون‌های PrP

- واژه پریون (Prion) به عوامل عفونی ایجادکننده بیماری‌های پریونی اطلاق می‌شود.

- واژه PrPSc برای توصیف کنفورمرهای مرتبط با بیماری (disease-associated) استفاده می‌شود.
- واژه PrPRes به طور اختصاصی به فرم‌های مقاوم به پروتئاز (protease-resistant) پروتئین PrPSc اشاره دارد.
- واژه PrPC برای معرفی فرم نرمال، سلولی و غیرپریونی پروتئین استفاده می‌شود.

این فصل ۲۷ صفحه می باشد

فصل دوم: خصوصیات ویروس ها

نقاط عطف در ویروس‌شناسی			
ویروس سارکوم کاپوزی (HHV-8) **ChaMoo**	Chang Moore	ویروس آبله گاوی (Cowpox) برای واکسیناسیون علیه آبله استفاده می شود.	Jenner
توصیف عامل عفونی قابل فیلتر (TMV)	Ivanovsky	کشف پولیوویروس (Poliovirus) **PoLan**	Popper Landsteiner
مفهوم ویروس به عنوان یک عامل مسری ویروس گیاهی (TMV)	Beijerinck	کشف Solid Tumor Virus (RSV)	Rous
ویروس حیوانی (FMDV) **LoFr**	Loeffler Frosch	کشف باکتریوفاژ **Twd'H**	Twort d'Hérelle
کشف ویروس تب زرد (Yellow Fever)	Walter Reed	کشت (Propagation) ویروس در تخم مرغ جنین دار **WoGo**	Woodruff Goodpasture
واکسن تب زرد (Yellow fever)	Theiler	کشت (Propagation) ویروس هپاتیت C در سلول های کشت شده **WaChi? Rice**	Wakita Chisari Rice
ویروس هاری **ReRi**	Remlinger Riffat-Bay	کشف خاموش کردن ژن FiMe توسط RNA دو رشته ای	Fire Mello
ویروس عامل سرطان خون **BaEl**	Bang Ellerman	ویروس پاپیلومای خرگوش (Rabbit papillomavirus)	Shope
بازسازی و تعیین توالی ژنوم ویروس آنفولانزا 1918 **TaPaTu**	Taubenberger Palese Tumpey	فناوری CRISPR برگرفته از سیستم های ایمنی ضد ویروسی باکتریایی **CRISPR DZ**	Charpentier Doudna Zheng

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

نقاط عطف در ویروس‌شناسی (ادامه)				
کشف DNA نوترکیب)فاژ λ، SV40)	Berg		HPV باعث سرطان دهانه رحم می شود.	Zur Hausen
MHC آنتی ژن های ویروس **Do Zi** را به لنفوسیت ها ارائه می کند	Doherty Zinkernage		رپرسور فاژ λ (Phage λ repressor)	Ptashne
کشف RNA Splicing در آدنوویرس **RoSha**	Roberts Sharp		انکوژن های رتروویروسی از سلول ها مشتق **Va Bi**	Varmus Bishop
کشف سرکوبگر تومور p53 (SV40) **LeCr**	Levine Crawford		توسعه غربالگری برای عفونت HIVی **GaMo**	Gallo Montagnier
بهینه سازی محیط رشد سلولی	Eagle		تکثیر ویروس پولیو در کشت سلولی غیر عصبی توسط **We EnRo**	Weller Enders Robbins
ژنوم ویروس اسید نوکلئیک است**HeCh**	Hershey Chase		کشت تک سلولی انسان (HeLa)	Gey
عدد مثلث (Triangulation Number, T)	Caspar Klug			

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

پروتئین های غشاء ویروس

پروتئین های غشاء پس از ساخته شدن در شبکه اندپلاسمی خشن شروع به گلیکوزیله شدن کرده و به دستگاه گلژی انتقال می یابند. در دستگاه گلژی گلیکوزیلاسیون کامل می شود. پس گلیکوزیله شدن پروتئین های ویروسی در شبکه اندپلاسمیک و دستگاه گلژی صورت می گیرد و در نهایت این گلیکوپروتئین ها بصورت وزیکول هایی از دستگاه گلژی جوانه زده و به سطح غشای سلول منتقل می شوند.

پپلومر (Spike یا خار)

گلیکوپروتئین های خارجی ویروس که قسمت عمده آن در خارج از غشاء ویروس و یک انتهای کوتاه آن درون غشاء ویروس قرار می گیرند، **خار (Spike) یا پپلومر یا (پروتئین اتصالی ویروس (Virus Attachment Protein, VAP) یا لیگاند (Ligand) نامیده می شوند که آنتی ژن های اصلی ویروس ها هستند و توسط ژنوم ویروس کد می گردند.** با وجود این، قندهایی که در ساختمان گلیکوپروتئین های ویروس وجود دارند، اغلب بیانگر سلول میزبانی است که ویروس در آنها تکثیر یافته است. **این گلیکوپروتئین های سطحی، دارای عملکردهای مختلفی می باشند مانند:**

- گلیکوپروتئین های سطحی باعث هماگلوتیناسیون (Hemagglutination) RBC توسط هماگلوتینین (Hemagglutinin, HA) ویروس آنفلوانزا می شوند.
- گلیکوپروتئین های سطحی به گیرنده های سلولی متصل می گردند و اغلب در مرحله فیوژن (ادغام) غشاء در هنگام عفونت، نقش دارند.
- گلیکوپروتئین های سطحی آنتی ژن های مهم در ویروس های پوشش دار هستند و چون در سطح خارجی ویریون قرار دارند، اغلب با آنتی بادی های خنثی کننده (Nt) واکنش می دهند.

همان طور که گفته شد **پروتئین های گلیکوزیله ویروسی**، اغلب **در سطح خارجی غشاء ویروس** قرار دارند که به طرف خارج ویروس کشیده شده است ولی **پروتئین های غیرگلیکوزیله** در **زیر غشاء ویروس** قرار دارند که محکم به ذره ویروس چسبیده اند.

ویروس هایی که در ساختار خود پروتئین گلیکوزیله دارند:

پروتئین گلیکوزیله	ویروس
L, M, S, Antigenic Loop (AGL)	HBV
پروتئین فیبر آدنوویروس گلوکز آمین (کربوهیدرات) دارد Fibr	Adenovirus
LTAg	Polyomaviruses SV40
gp150, gH (CD85)	EBV
gC	CMV
vIL-6 (ORF-K2) ORF-K1	KSHV

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

ساختارهای اولیگومریک بعضی پروتئین های غشاء ویروس ها

ویروس	پروتئین	تعداد زیرواحد/ ساختار
ویروس آنفلوانزا	NA M2	هموترامر $(M2\text{-}M2)_2$ $(NA\text{-}NA)_2$
CMV	gH-gL	هتروترامر
بونیاویروس	Gn-Gc	
ماربورگ ویروس	GP1-GP2	
HIV	RT	هترودیمر شامل P66 و P51
ویروس آنفلوانزا	HA	ترایمر $(HA1\text{-}HA2)_3$= HA
رابدوویروس (Vesicular stomatitis virus)	گلیکوپروتئین G	ترایمر $(G)_3$ =G

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

ویروس هایی که آنزیم های پروتئاز ویروسی در ویریون ندارند و بعد از ورود به سلول آنها را تولید می کنند.

خانواده ویروسی	ژنوم ویروس پروتئاز را کد می کند.
Herpesviridae	EBV (BVRF2)
	CMV (PUL80A)
Togaviridae	Rubella Virus (P150/سیستئین پروتئاز)
	Sindbis Virus and Semliki Forest Virus (SFV) (NSP2)

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

آنزیم های موجود در ساختمان ویریون			
خانواده ویروسی	**Virus**	**Protein**	**Function(s)**
Adenoviridae	Adenovius type 2	P23 kd /L3 10 molcules	Protease تولید ویروس عفونی
Herpesviridae	HSV-1	VP24/ UL26	Protease بلوغ کپسید برای ورود ژنوم به درون آن
		UL13	پروتئین کیناز
		Vhs	RNase
Orthomyxoviridae	Influenza A virus	P proteins	RdRp

پروتئین های پالمیتوئیله (Palmitate) ویروسی

ویروس	پروتئین	عملش
توگاویروس (سیندبیس ویروس)	E2 NSP2 6K/Trans Frame	ضروری برای جوانه زدن ذرات ویروسی
ویروس سارس	S	فیوژن
ویروس آنفلوآنزا	HA M2	ضروری برای فیوژن و عفونت زایی
HIV-1 MMLV	Env (TM)	ضروری برای جوانه زدن ذرات ویروسی
پاکس ویروس	F13L	_

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

پروتئین Geranylgeranol

ویروس	پروتئین	عملش
HDV	Large Delta Ag	واکنش با پروتئین L ویروس HBV گردهمائی ویروس مهار تکثیر HDV RNA

پروتئین های مریستیله (Myristate) ویروسی

ویروس	پروتئین	عمل
پولیوماویروس(SV40)	VP2 LTAg	گردهمایی ویروس
هرپس ویروس	UL11 US11 (US11P) gM	-
پیکورناویروس (پولیوویروس)	VP4 VP0	گردهمائی ویروس پوشش برداری
آرناویروس	Z	-

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

پروتئین های ویروسی که نقش RdRp دارند.

ویروس	RdRp
HCV پستی ویروس	NS5B
فلاوی ویروس	NS5 (Capping)
آلفاویروس	NSP4
روبلاویروس	P90
نورواک ویروس (کلسی ویروس)	NS7
آنفلوانزا ویروس	PB1

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

پروتئین های شاتل ویروسی

پروتئین های شاتل (رفت و برگشتی) دارای سیگنال NES (Nuclear Export Signal) و NLS (Nuclear Localization Signal) بوده و در خروج mRNA های ویروسی از هسته به سیتوپلاسم و ورود پروتئین های ویروسی از سیتوپلاسم به هسته نقش دارد. اگر ویروسی شاتل پروتئین نداشته باشد از Importin و Exportin سلولی استفاده می کند.

پروتئین های شاتل ویروسی

ویروس	NLS	NES	NLS/ NES (پروتئین شاتل)
Parvoviridae	VP_1	VP_2	-
MVM (Minute Virus of Mice) (Parvoviridae)	VP1 VP2	-	-
Adenovirus	CR4 (E1A(در ناحیه TP	_	E1B-55Kd E4orf6 VI
HIV	Integrase /P31 Vpr PPt	_	Rev
EBV	EBNA-3 EBNA-LP	_	EB2, Mta BMLF, SM

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

۱- در SV40 و پولیوماویروس موشی؛ VP1، VP2 و VP3 دارای NLS می باشند.

- NLS پروتئین VP1 برای ورود به هسته ضروری است.
- NLS پروتئین های VP2/3 برای ورود ویروس از ER به هسته و همچنین ورود پروتئین های جدید در جریان عفونت مورد نیاز است.

این فصل ۲۹ صفحه است.

فصل چهارم: اتصال و ورود ویروس به سلول (Attachment and Entry)

اکثر ویروس ها از **راه مخاط مجاری تنفسی یا گوارشی** وارد بدن میزبان می شوند. **مجاری تنفسی شایعترین** روش ورود ویروس به بدن میزبان می باشد. **شایعترین راه انتشار ویروس، انتشار از طریق جریان خون یا لنف می باشد.** انتشار ویروس هاری و HSV از طریق نورون ها انجام می شود. ویروس هایی که از طریق اعصاب منتقل می شوند نیاز به تکثیر در محل اولیه ندارند. **ایمنی مخاطی** در مقاومت نسبت به عفونت با ویروس هایی که فقط در غشاء های مخاطی تکثیر می یابند مانند؛ **رینوویروس، ویروس آنفلوانزا، روتاویروس** اهمیت دارد. اگر ویروس بتواند از سطح راسی (Apical) خارج شود. عفونت موضعی (Local) ایجاد می کند و اگر ویروس بتواند از سطح ***بازولترال*** (Bazolatral) خارج شود عفونت سیستمی (Systemic) ایجاد می کند.

از آنجایی که ویروس ها انگل های داخل سلولی اجباری هستند، ژنوم آنها باید وارد سلول شود تا چرخه تولید مثل ویروسی رخ دهد. در نگاه اول، خواص فیزیکی ذرات ویروس به عنوان موانعی برای این هدف به ظاهر ساده به نظر می رسد. ذرات ویروس برای انتشار غیرفعال در غشای پلاسما، بسیار بزرگ هستند. علاوه بر این، ژنوم ویروسی در یک پوشش محافظ محصور شده است که از اسید نوکلئیک هنگام عبور از محیط خارج سلولی محافظت می کند و همه این موانع باید در طول فرآیند ورود ویروس به سلول ها برطرف شوند. **عفونت سلول ها توسط بسیاری از ویروس ها، اما نه همه، نیاز به اتصال به یک مولکول گیرنده در سطح سلول دارد.** استثناها شامل ذرات ویروسی مخمرها و قارچ‌ها است که فاز خارج سلولی ندارند و ویروس‌های گیاهی که تصور می‌شود وارد سلول‌هایی می‌شوند که دیواره سلولی آنها از نظر فیزیکی توسط حشرات یا ماشین‌های کشاورزی آسیب دیده است.

علاوه بر اتصال ذرات ویروسی، مولکول‌های گیرنده سطح سلولی در ورود شرکت می‌کنند، فرآیندی که متکی بر فرآیندهای سلولی طبیعی مانند اندوسیتوز، فیوژن غشاء، Vesicular Trafficking و انتقال به هسته است. ژنوم ویروسی باید از درون ذره ویروس آزاد شود، فرآیندی که به نام پوشش برداری (Uncoating) شناخته می شود. گیرنده در این فرآیند از طریق دو فرایند زیر نقش ایفا می‌کند

۱- شروع تغییرات ساختاری که فیوژن اولیه یا پوشش برداری را آغاز می‌کند.

۲- هدایت ذره ویروس به مسیرهای درون سلولی، جایی که فیوژن و پوشش برداری ممکن است با pH پایین یا عمل پروتئازها ایجاد شود.

این مراحل در نهایت ژنوم ویروس را به محل تکثیر می‌رساند که می‌تواند سیتوپلاسم برای اکثر ویروس های حاوی RNA یا هسته برای اکثر ویروس‌های حاوی DNA باشد.

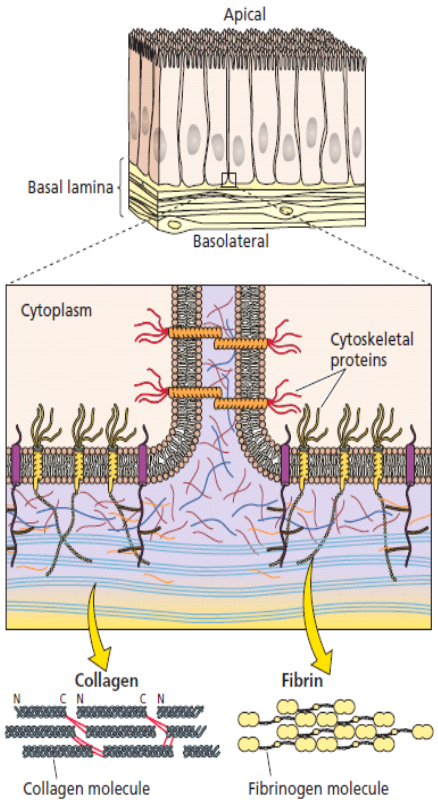
اتصال ذرات ویروس به سلول ها (Attachment of Virus Particles to Cells)

در حیوانات، عفونت های ویروسی معمولاً از سطوح بدن که در معرض محیط هستند شروع می شود. سلول های اپیتلیال این سطوح را می پوشانند و ناحیه ای از این سلول ها که در معرض محیط قرار دارند، سطح آپیکال (Apical Surface) نامیده می شود. برعکس، سطوح قاعده‌ای جانبی (Basolateral Surfaces) چنین سلول‌هایی با سلول‌ها یا بافت‌های مجاور یا زیرین در تماس هستند. این سلول ها توزیع متفاوت (قطبی) پروتئین ها و لیپیدها را در غشای پلاسمایی نشان می دهند. اولین مراحل در اتصال ویروس عمدتاً توسط احتمال برخورد تصادفی بین یک ذره ویروس و یک سلول و در نتیجه غلظت ذرات آزاد و سلول های میزبان کنترل می شود. میزان اتصال را می توان با معادله زیر توصیف کرد.

dA/dt = k[V][H]	
A	اتصال
t	زمان
V	غلظت ذرات ویروس
H	غلظت سلول های میزبان
k	ثابتی است که سرعت واکنش را مشخص می کند.

از این معادله می توان دریافت که اگر مخلوطی از ویروس ها و سلول ها پس از یک دوره کافی برای جذب رقیق شود، اتصال بعدی ذرات به شدت کاهش می یابد. به عنوان مثال، **رقت 100 برابری مخلوط ویروس و سلول، نرخ اتصال را 10.000 برابر کاهش می دهد** (یعنی 1/100 × 1/100). **ارتباط اولیه ذرات ویروس با سلول‌ها احتمالاً از طریق نیروهای الکترواستاتیکی است**، زیرا به pH پایین یا غلظت‌های بالای نمک حساس است، اما اتصال با میل ترکیبی بالاتر عمدتاً به نیروهای آبگریز (Hydrophobic) و سایر نیروها وابسته است. این فعل و انفعالات معمولاً توسط ماتریکس خارج سلولی حمایت می شود. ماتریس‌های خارج سلولی، سلول‌ها و بافت‌های بدن را در کنار هم نگه می‌دارند و از دو دسته اصلی ماکرومولکول‌ها تشکیل می‌شوند:

- **گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (Glycosaminoglycans)** مانند؛ **هپاران سولفات** و **کندرویتین سولفات**، پلی‌ساکاریدهای بدون انشعاب هستند که از دی ساکاریدهای تکراری ساخته شده‌اند.
- **پروتئین های فیبری (Fibrous Proteins)** با عملکردهای ساختاری (کلاژن Collagen و الاستین Elastin) یا چسبنده (فیبرونکتین Fibronectin و لامینین Laminin)



فعل و انفعالات غیر اختصاصی اولیه باید منجر به اتصال به یک یا چند گیرنده ویروس برای ادامه ورود شود. اگرچه میل ترکیبی(Affinity) یک گیرنده برای یک ذره ویروسی به طور معمول کم است، وجود مکان های اتصال گیرنده متعدد (Multiple Receptor-Binding Sites) بر روی ذره ویروس و ماهیت مایع غشاء پلاسما، اجازه درگیری گیرنده های متعدد را می‌دهد. در نتیجه، آویدیتی (Avidity) اتصال ذرات ویروس به سلول ها معمولاً بسیار زیاد است. اتصال معمولاً در دمای 4^{0C} (حتی اگر ورود انجام نمی شود) و همچنین در دمای بدن 37^{0C} رخ می دهد. بنابراین، عفونت سلول‌های کشت شده را می‌توان با اجازه دادن به اتصال در دمای پایین و سپس انتقال سلول‌ها به دمای فیزیولوژیکی برای شروع مراحل بعدی هماهنگ کرد.

اتصال پروتئین های ویروسی به یک گیرنده خاص باعث ایجاد تغییرات ساختاری در ذره ویروس می شود که منجر به فیوژن یا نفوذ (Penetration) غشاء می شود. اتصال همچنین ممکن است باعث انتقال سیگنال هایی توسط گیرنده شود که باعث جذب ویروس یا شروع اندوسیتوز با واسطه گیرنده (Receptor-Mediated Endocytosis) می شود تا ذرات متصل شده را به این مسیرها برساند. گیرنده های ویروس ها شامل انواع مختلفی از پروتئین های سطح سلول، کربوهیدرات ها و لیپیدها هستند. **گیرنده های ویروسی که شناسایی شده اند عبارتند از؛** پروتئین های شبه ایمونوگلوبولین، گیرنده های اتصال به لیگاند، گلیکوپروتئین ها، کانال های یونی، گانگلیوزیدها، کربوهیدرات ها، پروتئوگلیکان ها و اینتگرین ها. گیرنده ممکن است تنها مولکول سطح سلولی مورد نیاز برای ورود به سلول باشد، یا ممکن است به مولکول (های) سطح سلول اضافی یا گیرنده (های) مرکزی نیاز باشد. گیرنده های مختلف ممکن است برای ورود ویروس به انواع مختلف سلولی (به عنوان مثال، هرپس ویروس ها) و ویروس های متفاوت ممکن است به گیرنده یکسانی (مانند گیرنده Coxsackievirus وAdenovirus) متصل شوند

گیرنده تعیین کننده اصلی محدوده میزبان یک ویروس است، یعنی توانایی آن در آلوده کردن یک حیوان خاص یا سلول های آن. به عنوان مثال، ویروس فلج اطفال، پستانداران و سلول های پستانداران را در کشت آلوده می کند، اما سلول های موش یا موش را در کشت آلوده نمی کند. سلول های موش پروتئینی را سنتز می کنند که همولوگ با گیرنده ویروس فلج اطفال در پستانداران است، اما به اندازه کافی متفاوت است که ویروس فلج اطفال نمی تواند به آن بچسبد. در این مثال، گیرنده ویروس فلج اطفال تعیین کننده محدوده میزبان ویروس فلج اطفال است. با این حال، تولید گیرنده در یک نوع سلول خاص، تولید مثل ویروس را تضمین نمی کند. برخی از کشت های سلولی پستانداران، گیرنده ویروس فلج اطفال را تولید می کنند، اما نمی توانند از تولید مجدد ویروس حمایت کنندبه عبارت دیگر سلول ها حساس (Susceptible) هستند اما مجاز نیستند. گیرنده ها همچنین می توانند تعیین کننده تروپیسم بافتی باشند، یعنی تمایل یک ویروس به حمله و تکثیر در یک نوع سلول خاص. با این حال، بسیاری دیگر از عوامل تعیین کننده تروپیسم بافت وجود دارد. به عنوان مثال، باقیمانده های اسید سیالیک روی گلیکوپروتئین‌های غشایی یا گلیکولیپیدها، که گیرنده‌های ویروس آنفولانزا هستند، در بسیاری از بافت‌ها یافت می‌شوند، اما تولید مثل ویروس در میزبان محدود است، زیرا اجزای ضروری برای تولید مثل در این سلول‌ها وجود ندارد. علاوه بر این، پاساژ ویروس ها در آزمایشگاه می توانند ویژگی گیرنده شان را تغییر دهد. هنگامی که گیرنده‌ها نادر هستند، ویروس‌هایی که می‌توانند به گلیکوزامینوگلیکان‌های فراوان تر متصل شوند، به آسانی انتخاب می‌شوند. به عنوان مثال، سازگاری ویروس Sindbis با سلول های کشت، منجر به ایجاد واریانت هایی شده که به هپاران سولفات متصل می شوند.

شناسایی گیرنده های ذرات ویروسی (Identification of Receptors for Virus Particles)

دهه‌ها پیشرفت تکنولوژی، شناسایی گیرنده‌های بسیاری را برای ویروس‌ها ممکن کرده است. این فناوری ها عبارتند از؛

۱) **آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (monoclonal Antibodies, mAbs)**

تولید **آنتی‌بادی‌های مونوکلونال**، وسیله‌ای قدرتمند برای جداسازی و شناسایی پروتئین‌های سطح سلولی فراهم کرده است. **رده های سلولی هیبریدوما** که آنتی بادی های مونوکلونالی ترشح می کنند که اتصال ویروس را مسدود می کنند، پس از ایمن سازی موش ها با سلول های دست نخورده به دست می آیند. از چنین آنتی بادی هایی می توان برای **خالص سازی پروتئین گیرنده توسط کروماتوگرافی میل ترکیبی (Affinity Chromatography)** استفاده کرد. به عنوان مثال، گیرنده کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS) تنها 4 ماه پس از اولین توصیف ویروس با استفاده از **جداسازی میل ترکیبی (Affinity Isolation) با یک مولکول آنتی بادی غشاء هیبرید** (Hybrid Envelope Antibody Molecule) شناسایی شد. **مولکول ICAM-1 (CD54) گیرنده اکثر گونه های A و B راینوویروس ها می باشد** که با استفاده از یک آنتی بادی مونوکلونال شناسایی شد

۲) **انتقال سلولی (Cell Transfection) با DNA یا انتقال ژن (Transfection)**

توسعه **انتقال سلولی (Cell Transfection) با DNA** برای جداسازی ژن هایی که گیرنده ها را کد می‌کنند، پس از انتقال DNA از سلول‌های حساس به سلول‌های غیر حساس، اما مجاز، حیاتی بود. سلول‌هایی که DNA کد کننده گیرنده را دریافت می‌کنند و پروتئین مربوطه را روی سطح خود حمل می‌کنند، می‌توانند به طور خاص به ذرات ویروس متصل شوند. کلون های چنین سلول هایی با چندین روش مختلف شناسایی و انتخاب می شوند، سپس ژن های گیرنده را می توان با استفاده از شبیه سازی مولکولی از این سلول های انتخاب شده جدا کرد.

۳) **استراتژی تبدیل و شبیه سازی DNA**

مولکول CD155 گیرنده ویروس فلج اطفال می باشد و با استفاده از یک استراتژی تبدیل و شبیه سازی DNA شناسایی شد.

۴) **فناوری CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)/Cas9**

گیرنده های نوروویروس موشی (Murine Norovirus) و ویروس آنفولانزای A خفاش (Bat Influenza A virus) با استفاده از CRISPR/Cas9 شناسایی شدند.

۵) **جهش‌زایی درج (Insertional Mutagenesis)**

یک رده سلولی هاپلوئید انسانی (Human Haploid Cell Line) در شناسایی گیرنده‌های Ebolavirus و Lassavirus با جهش‌زایی درج (Insertional Mutagenesis) بسیار مفید بود.

۶) **روش Site-Directed Mutagenesis**

در دسترس بودن ژن‌های گیرنده امکان بررسی جزئیات تعامل گیرنده با ذرات ویروس را با Site-Directed Mutagenesis فراهم کرده است.

۷) **گیرنده های محلول (Soluble Receptors)**

پروتئین‌های گیرنده را می‌توان در **سیستم‌های هترولوگ** سنتز و خالص کرد و خواص آنها را می‌توان در شرایط آزمایشگاهی مطالعه کرد، در حالی که سلول‌های موجود در کشت که پروتئین‌های گیرنده تغییر یافته را تولید می‌کنند، می‌توانند برای آزمایش نحوه تأثیر آنها بر اتصال ویروس استفاده شوند .بسیاری از این پروتئین های سطح سلولی به دلیل دومین های غشاء گذر آبگریز، نسبتاً نامحلول هستند و کار با آنها دشوار است. اگرچه پیشرفت‌های اخیر در میکروسکوپ کرایوالکترونی می‌تواند به تعیین ساختار کمپلکس‌های بزرگ و پروتئین‌های غشاء گذر (اینتگرال) کمک کند، دومین های پروتئین خارج سلولی محلول (که حاوی مکان‌های اتصال ویروس هستند) برای مطالعات ساختاری برهم‌کنش‌های گیرنده و ویروس ضروری بوده‌اند.

۸) **تخریب گیرنده**

فعل و انفعالات گیرنده – رسپتور – ویروس (Virus-Receptor Interactions)

رسپتور مولکول یا ساختمان اختصاصی روی سطح غشاء سلول می باشد. ویروس های حیوانی می توانند چندین محل اتصال گیرنده (Receptor-Binding Sites) بر روی سطوح خود داشته باشند. مکان‌های اتصال **گیرنده برای ویروس‌های غشاء دار** معمولاً توسط **گلیکوپروتئین‌های غشایی انتگرال الیگومری** مشتق شده از سلول، در غشا ویروس، فراهم می‌شوند. برای ویروس‌های بدون پوشش، این عملکرد معمولاً مربوط به یک یا چند پروتئین کپسید ویروسی می باشد. به طور معمول، این ها برآمدگی هایی از سطح ذرات ویروس یا فرورفتگی هایی در سطح ذرات ویروس ایجاد می کنند.

اتصال به گیرنده در ویروس های پوشش دار (Nonenveloped Virus Receptor Binding)

- **اتصال از طریق ویژگی های سطحی (Attachment via surface features): کانیون ها (Canyons) و حلقه ها (Loops)**

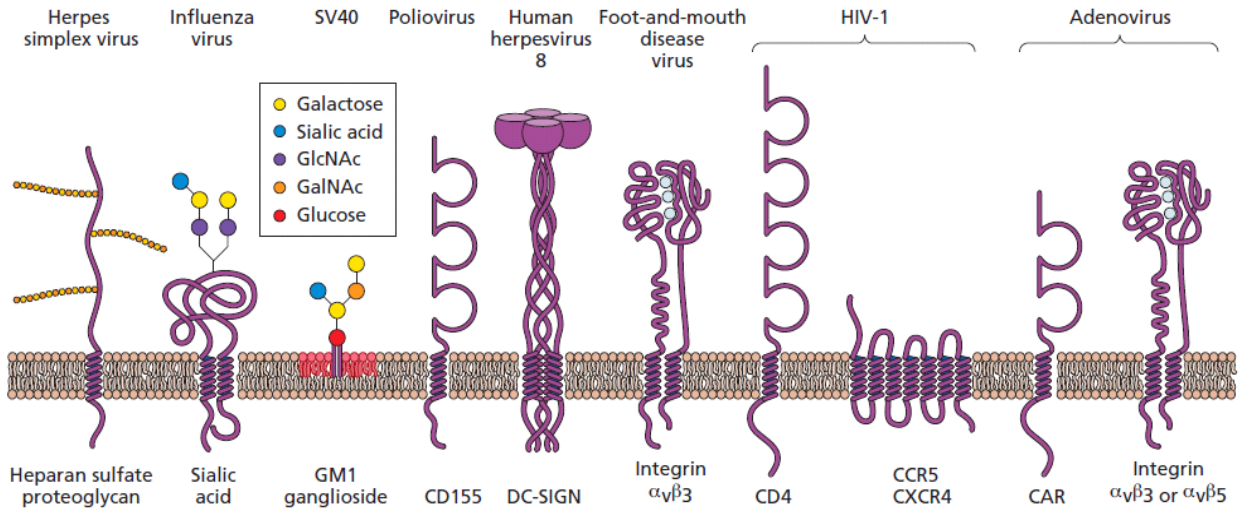
اعضای جنس انتروویروس از خانواده Picornaviridae شامل ویروس‌های فلج اطفال انسانی، کوکساکی ویروس‌ها، اکوویروس‌ها، انتروویروس‌ها و راینوویروس‌ها هستند. مولکول CD155 گیرنده ویروس فلج اطفال می باشد و با استفاده از یک استراتژی تبدیل و شبیه سازی DNA شناسایی شد.

پروتئین های مختلف به عنوان گیرنده برای سایر اعضاء جنس ها عمل می کنند. بیش از 150 ژنوتیپ رینوویروس شناسایی و بر اساس توالی ژنوم به سه گونه A، B و C طبقه بندی شده است. **مولکول ICAM-1 (CD54) گیرنده اکثر گونه های A و B راینوویروس ها می باشد** که با استفاده از یک آنتی بادی مونوکلونال شناسایی شد و عفونت راینوویروس را مسدود می کند. ICAM-1 یک گیرنده عمومی برای همه گونه های A و B نیست، زیرا **برخی از اعضاء می توانند به گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (Low-Density Lipoprotein, LDL Receptor) متصل شوند. گونه های راینوویروس C به عضو خانواده مرتبط با کادرین (Cadherin-Related Family Member 3) متصل می شوند.**

ژنوم پیکورناویروس توسط کپسید ساخته شده از چهار پروتئین کد شده ویروسی؛ VP1، VP2، VP3 و VP4 محافظت می شود که با تقارن بیست وجهی (Icosahedral) مرتب شده اند. کپسید **راینوویروس** و **پولیوویروس** (**ویروس فلج اطفال**) دارای **کانیون های عمیقی(Canyons)** هستند در حالی که کپسید **کاردیوویروس** و **آفتوویروس** فاقد این ویژگی هستند. کانیون های کپسید برخی از رینوویروس‌ها و انتروویروس‌ها محل تعامل با گیرنده‌های سطح سلولی هستند. اسید آمینه هایی که کانیون ها را پوشانده اند، بیش از هر چیز دیگری روی سطح ذرات ویروس حفاظت می شوند و جایگزینی آنها می تواند میل اتصال به سلول ها را تغییر دهد. **پولیوویروس** به دومین های 1 و 2 مولکول CD155 متصل می شود. دومین 1 مولکول CD155 به بخش مرکزی کانیون در جهتی مایل به سطح ذره ویروس متصل می شود.

کانیون ها در کپسید راینوویروس نوع 2 (Rhinovirus Type 2) وجود دارند، اما آنها محلی برای اتصال به گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL Receptor) نیستند. توالی و مقایسه های ساختاری نشان داد که چرا سروتیپ‌های راینوویروس مختلف به گیرنده‌های مجزا متصل می‌شوند. **اسید آمینه لیزین در VP1** با یک ناحیه با بار منفی از LDL Receptor تعامل دارد و در تمام رینوویروس هایی که به این گیرنده متصل می شوند، حفظ می شود. این لیزین در VP1 راینوویروس هایی که به ICAM-1 متصل می شوند، یافت نمی شود.

برای پیکورناویروس‌های دارای کپسید که دارای کانیون های برجسته نیستند، از جمله ویروس‌های کوکساکی گروه A و ویروس تب برفکی (FMDV)، اتصال با لوپ های سطحی VP1 انجام می‌شود که شامل موتیف‌های توالی اسید آمینه است که توسط گیرنده‌های اینتگرین آنها شناسایی می‌شود.



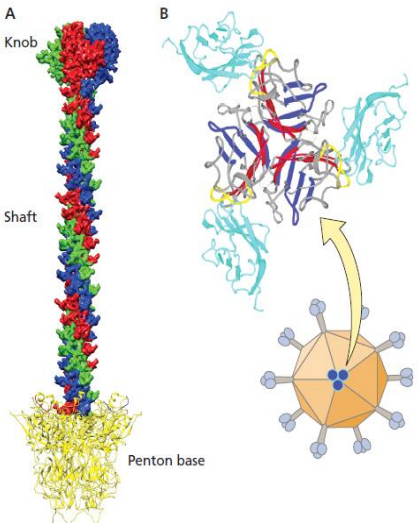
برخی از گیرنده های ویروس: مولکول های CD155، CD4 و CAR همگی اعضای ابرخانواده Ig هستند.

- **اتصال از طریق فیبرهای بیرون زده (Attachment via protruding fibers)**

کوکساکی گروه B و بسیاری از **آدنوویروس‌های انسانی**، یک گیرنده سلولی مشترک دارند. این گیرنده عضوی از ابرخانواده Ig به نام CARبرای Coxsackievirus و Adenoviruses است. اتصال به این گیرنده برای عفونت توسط اکثر آدنوویروس ها کافی نیست و اتصال ویروس به کورسپتور که اینتگرین های αvβ3 یا αvβ5 می باشد، برای جذب کپسید به داخل سلول توسط اندوسیتوز با واسطه گیرنده (Receptor Mediated Endocytosis) مورد نیاز است. یک استثنا، **آدنوویروس تیپ 9** است که می تواند سلول های خونساز (Hematopoietic Cells) را پس از اتصال مستقیم به اینتگرین α_v آلوده کند. **برخی از آدنوویروس‌های زیرگروه B به CD46 (گیرنده سلولی برای برخی از سویه های ویروس سرخک) متصل می‌شوند.**

آدنوویروس ها بسیار بزرگ تر از پیکورناویروس ها هستند و کپسید های بیست وجهی آن ها پیچیده تر هستند و حداقل 10پروتئین مختلف را شامل می‌شوند. فیبرها از هر پنتون آدنوویروس بیرون زده اند. **فیبرها از هوموتریمرهای (Homotrimers) پروتئین فیبر (پروتئینIV) آدنوویروس تشکیل شده و روی پایه پنتون پنتامری (Pentameric Penton Base) قرار دارند.** هر دو پروتئین در اتصال و جذب ویروس نقش دارند.

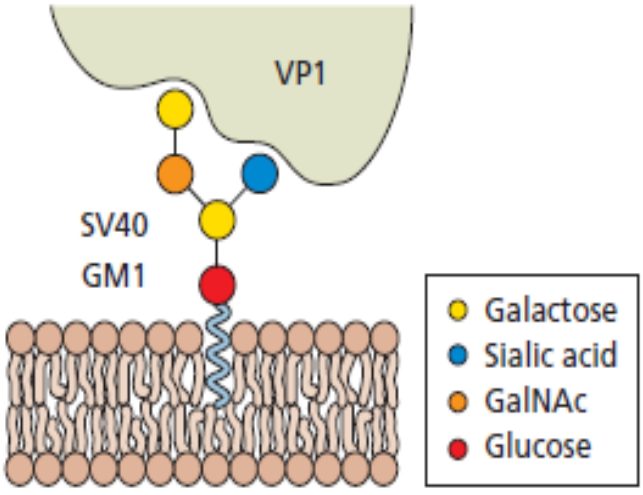
برای بسیاری از سروتیپ های آدنوویروس، اتصال از طریق فیبر ضروری است، اما برای عفونت کافی نیست. **ناحیه ای شامل 40 اسید آمینه N ترمینال هر زیرواحد پروتئین فیبر به صورت غیرکووالانسی به پایه پنتون متصل می شود** (شکل a). ناحیه مرکزی (Central Shaft)از موتیف های تکراری تقریباً 15 اسید آمینه تشکیل شده است. طول ناحیه مرکزی (Central Shaft)، در سروتیپ های مختلف با تعداد این تکرارها تعیین می شود. 180 اسید آمینه C ترمینال هر زیرواحد برهمکنش می کنند تا یک گیره انتهایی (Terminal Knob) را تشکیل دهند. عوامل تعیین‌کننده برای اتصال اولیه به گیرنده‌های سلول میزبان در گیره انتهایی قرار دارند (شکل b). **اتصال به اینتگرین توسط** توالی اسید آمینه در هر یک از پنج زیر واحد از **پایه پنتون آدنوویروس** انجام می شود.



- **گیرنده های گلیکولیپید برای پولیوماویروس ها (Glycolipid receptors for polyomaviruses)**

اعضای خانواده Polyomaviridae غیرعادی هستند زیرا به گانگلیوزیدها متصل می شوند که گلیکوسفنگولیپیدهایی با یک یا چند اسید سیالیک مرتبط با زنجیره قند هستند. ویروس های Simian Virus 40، Polyomavirus و Human Polyomavirus 1 به سه نوع مختلف گانگلیوزید متصل می شوند. اسید سیالیک متصل به گالاکتوز توسط یک پیوند α (2, 3)، به یک پاکت (Pocket) در سطح کپسید پولیوماویروس متصل می شود. گانگلیوزیدها در رفت های لیپیدی (Lipid Rafts) متمرکز هستند و در انتقال سیگنال و ورود پولیوماویروس به سلول ها شرکت می کنند.

گانگلیوزیدها تنها مولکول سطحی هستند که تا به امروز برای ورود پولیوماویروس تیپ 1 مورد نیاز هستند. در مقابل، پس از اتصال به یک گانگلیوزید، **پولیوماویروس موش (Mouse Polyomavirus) به اینتگرین α4-β1 متصل می شود** تا ویروس وارد سلول شود. علاوه بر این، گانگلیوزیدها گیرنده اولیه برای ویروس SV40 نیستند. این ویروس ابتدا به مولکول‌ها MHC-I روی سطح سلول متصل می‌شود و کمپلکس SV40-MHC-1 به دومین های غشایی غنی از کاوئولین (Membrane Domains Caveolin-Rich) مهاجرت می‌کند و اندوسیتوز ویروس اتفاق می افتد. در مقابل، **پولیوماویروس انسانی ۲** (Human Polyomavirus 2)، به گانگلیوزیدها و اندوسیتوز ناشی از حفره کائولین (Caveolin Pitmediated Endocytosis) وابسته نیست، بلکه به (Serotonin 5-HT2A receptors) **5-HT2ARs (گیرنده سروتونین)** و اندوسیتوز ناشی از کلاترین ناشی از لیگاند (Ligand-Induced Clathrin-Mediated Endocytosis) وابسته است.



آدنوویروس	رسپتور	توضیح
گونه های A، C، D، E و F (اما نه گونه B)	گیرنده کوکساکی و آدنوویروس (Coxsackie and Adenovirus Receptor,CXADR / CAR)	CAR سلول میزبان، رسپتور مشترک بین کوکساکی ویروس B و سروتیپ ۲ آدنوویروس CXADR **(Coxsackievirus and Adenovirus Receptor)**
گونه B آدنوویروس (به جزء سروتیپ های ۳ و ۷) گونه D (سروتیپ ۳۷)	رسپتور کمپلمان (Complement Receptor) مولکول CD46/MCP	فیبر همه آدنوویروس های گروه B به جزء سروتیپ های ۳ و ۷ آدنوویروس و سروتیپ ۳۷ از آدنوویروس های گروه D، از رسپتور سلولی CD46 برای اتصال به سطح سلول استفاده می کنند.

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

رسپتورهای ویروسی (ادامه)

ویروس	رسپتور	ویروس	رسپتور
آدنو ویروس ها (به جزء گروه B) اعضای خانواده Ig رسپتور آدنوویروس ها هستند. نکته: گروه F آدنوویروس رسپتور برای فیبرهایشان مشخص نشده است	CAR **کورسپتور:** اینتگرین $\alpha_v\beta_X$ (αvβ5 و αvβ3) **کورسپتور Ad3**: CD80 و CD81 **نکته:** رسپتور بعضی از کوکساکی ویروس های B و آدنوویروس ها، مولکول CAR می باشد. کورسپتور این نوع از کوکساکی ویروس B، مولکول CD55 (DAF) می باشد.	پولیوویروس آلفا هرپس ویروس	Poliovirus receptor (PVR, CD155)

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

رسپتورهای ویروسی (ادامه)

ویروس	رسپتور	ویروس	رسپتور
آدنو ویروس های گروه B (بجز سروتیپ های ۳ و ۷) آدنوویروس سروتیپ ۳۷ (گروه D) Morbilivirus (Measles) HHV6A HHV7	CD46 (MCP) **نکته:** CD150 (SLAM) رسپتور Morbilivirus می باشد.	VSV	فسفاتیدیل سرین
Rous Sarcoma virus (type A) Rhinoviruses (type A) HCV	LDLR	پیکورنا ویروس HIV-1	سوپرفامیلی ایمونوگلوبولین ها **نکته**: مهمترین رسپتور سلولی برای پیکورنا ویروس ها، سوپرفامیلی ایمونوگلوبولین ها می باشند

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

رسپتورهای ویروسی (ادامه)

ویروس	رسپتور	ویروس	رسپتور
پاکس ویروس ها	EGF-R گلیکوزآمینوگلیکان لامینین هپاران سولفات (اتصال به پروتئین های ویروسی A27 و H3)	EBV	**افرین A2 (Ephrin A2, EphA2)** **آنتی بادی** **جهت اتصال به لنفوسیت B:** gp350/220 به C_3d Receptor/CD21/CR_2 روی لنفوسیت B اتصال می یابد. **gp350/220 ← CD21 (CR_2, C_3d Receptor)**

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

رسپتورهای ویروسی (ادامه)

ویروس	رسپتور	ویروس	رسپتور
		هانتاویروس های پاتوژن	3 βIntegrin
HPV	Integrin -α 6 -β1 Integrin -α 6 -β4	هانتاویروس های غیر پاتوژن ابولاویروس	1 βIntegrin
Encephalomyocardits Virus (Cardiovirus A / Picornaviridae)	VCAM-1	**ABR PaPi FiHFl** **Adenoviridae** **Bunyaviridae** **Reoviridae** **Papilomaviridae** **Parvoviridae:** AAV B19	Integrins

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

لیگاندهای ویروسی

لیگاند: مولکول متصل شونده به رسپتور در سطح ویروس

ویروس	لیگاند (گلیکوپروتئین یا پروتئین)	عامل فیوژن (گلیکوپروتئین یا پروتئین)
جنس هپاسی ویروس (HCV) و جنس پستی ویروس (فلاوی ویریده) جنس آلفاویروس (توگاویریده)	E2	E1

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

لیگاندهای ویروسی (ادامه)

ویروس	لیگاند (گلیکوپروتئین یا پروتئین)	عامل فیوژن (گلیکوپروتئین یا پروتئین)
رئوویروس	پروتئین $\sigma 1$ موتیف RGD در پروتئین λ_2 به عنوان لیگاند β1-integrin به کار می رود.	
	بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.	

لیگاندهای ویروسی (ادامه)

ویروس	لیگاند (گلیکوپروتئین یا پروتئین)	عامل فیوژن (گلیکوپروتئین یا پروتئین)
HIV	گلیکوپروتئین (SU/EP) gp120 اتصال به CD4	gp41(TM): انتهای آمینی اش: عامل فیوژن انتهای کربوکسیل اش: عامل اندوسیتوز
ویروس آنفلوانزا	HA_1	HA_2

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

پیش سازهای گلیکوپروتئین های غشاء ویروسی، بوسیله **سیگنال پپتیداز** یا **پروتئازهای خانواده فورین** برش می یابند.

خانواده ویروسی	پیش ساز گلیکوپروتئین	محصولات برش یافته وابسته به غشاء
برش گلیکوپروتئین با سیگنال پپتیداز		
آلفاویروس	پیش ساز پلی پروتئین غشاء	E1, pE2
بونیاویروس	ترجمه محصول mRNA ی M	Gn, Gc
فلاوی ویروس	پلی پروتئین	Pre-M, E
برش گلیکوپروتئین با پروتئازهای خانواده فورین		

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

اندوسیتوز وابسته به دینامین (Dynamin II) 2	آندوسیتوز مستقل از دینامین
پولیوماویروس **(Poliomavirus)**	پولیوماویروس **(Poliomavirus)**
سیمیان ویروس **(Simian Virus 40) 40**	

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

اندوسیتوز		
اندوسیتوز وابسته به دینامین (Dynamin II) 2		آندوسیتوز مستقل از دینامین
اندوسیتوز کاوئولار کاوئولار (Caveolae) حاوی (Caveolin 1)	اندوسیتوز غیرکاوئولار (وابسته به لیپید رافت)	اندوسیتوز غیرکاوئولار (وابسته به لیپید رافت)
پولیوماویروس (Poliomavirus)	اکوویروس (Echovirus)	پولیوماویروس (Poliomavirus)

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

اندوسیتوز	
اندوسیتوز وابسته به کاوئولار /کاوئو لین	اندوسیتوز وابسته به لیپید رافت: غیر کاوئولار /کاوئو لین Clathrin-/Caveolin-Independent))
BK SV0	BK SV0

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

Endocytosis			Plasma Membrane Fusion	Variable
Clathrin-Mediated Endocytosis (CME)	**Clathrin- and Caveolin-Independent Endocytosis**	**Macropinocytosis**		
DNA Virusese: JC virus (John Cunningham virus, HPyV2) Porcine Circovirus 2 (PCV2) Adenoviridae (2, 5) Papillomaviridae Phycodnaviridae	Circoviridae	Adeno 3 (group B) Coxsacki virus B	Paramyxoviridae Rhabdoviridae	Herpesviridae Poxviridae
Phagocytosis	**Uncertain**	**IL-2**	**Novel Pathways (non clatrin-non caveolin)**	
Mimivirus	Birnaviridae	Rotavirus	LCMV HPV-16	

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

این فصل ۲۶ صفحه می باشد

خدمات ویژه رایگان: مشاوره، برنامه ریزی و رفع اشکال
عضویت در کانال نکات مهم فیلدز ۲۰۲۶

پوشش دهی:
عالی
خیلی خوب
متوسط
ضعیف

معجزه فیلدز

(مجموعه عصاره‌یافته و جامع زیرنکات هوشمندِ)

RNA Viruses
Fields Virology

ویژه آزمون دکتری تخصصی (PhD) ویروس‌شناسی پزشکی

دکتر امیر محمد البرزی



شماره تماس: ۰۹۳۷۸۴۳۶۸۸۶ آی دی: @AM_Alborzi

فهرست مطالب جزوه RNA ویروس ها

عنوان	صفحه
فصل اول: پیکورناویریده	۱
فصل دوم: انتروویروس‌ها: پولیوویروس‌ها، کوکساکی‌ویروس‌ها، اکوویروس‌ها و انتروویروس‌های جدیدتر	۶۷
فصل سوم: آستروویریده	۱۱۱
فصل چهارم: کالیسی ویریده	۱۱۷
فصل پنجم: کروناویریده	۱۴۱
فصل ششم: هپه ویریده	۱۵۱
فصل هفتم: توگاویریده	۱۵۷
فصل هشتم: ماتوناویریده	۲۲۳
فصل نهم: فلاوی ویریده	۲۲۷
فصل دهم: اورتومیکسوویریده	۳۳۵
فصل یازدهم: راسته منونگاه وایرال (خانواده های: پارامیکسوویریده و پنوموویریده)	۳۵۷
فصل دوازدهم: رابدوویریده	۳۸۱
فصل سیزدهم: فیلوویریده	۳۹۱
فصل چهاردهم: بورناویریده	۴۱۱
فصل پانزدهم: آرناویریده	۴۱۵
فصل شانزدهم: بونیاویریده	۴۲۱
فصل هفدهم: رئوویریده	۴۳۵
فصل هیجدهم: رتروویریده	۴۶۳

فصل سوم: کالیسی ویریده (Caliciviridae)

- خانواده Caliciviridae از ویروس‌های کوچک (۲۷-۴۰ نانومتر)، بدون پوشش (Naked) و بیست‌وجهی (Icosahedral) تشکیل شده است که دارای ژنوم خطی، مثبت و تک رشته‌ای (ssRNA) RNA هستند.
- ویروس نورواک (Norwalk virus, NV) توسط کاپیکیان (Kapikian) کشف شد.
- ذرات ویروس توسط تکنیک میکروسکوپ الکترونی ایمنی (IEM) در نمونه مدفوع مشاهده شدند.
- ویروس‌های مرتبط: ویروس هاوایی (Hawaii virus) و ویروس کوه برفی (Snow Mountain virus) که از نظر آنتی‌ژنی متمایز هستند.
- ویروس‌های Caliciviridae معمولاً از طریق آب و غذای آلوده به افراد منتقل می‌شوند.
- توالی کامل ژنوم RNA ویروس نورواک (Norwalk virus) و ویروس ساوت‌همپتون (Southampton virus) در سه چارچوب اصلی خواندن باز (ORF1، ORF2، ORF3) سازماندهی شده است و دارای انتهای ۳' پلی‌آدنیله شده Polyadenylated 3' (end) هستند.
- ORF1 یک پلی‌پروتئین بزرگ را کد می‌کند که پس از ترجمه، به صورت پروتئولیتیک (توسط آنزیم‌ها) به پروتئین‌های غیرساختاری بالغ پردازش می‌شود.
- ORF2 پروتئین کپسید اصلی (Major Capsid Protein) به نام VP1 را رمزگذاری می‌کند.
- ORF3 یک پروتئین ساختاری کوچک (Minor Structural Protein) به نام VP2 را رمزگذاری می‌کند.
- نورووویروس‌های انسانی ابتدا به دو گروه اصلی فیلوژنتیکی (بر اساس توالی ژنتیکی) تفکیک شدند: ژنوگروه I (GI) و ژنوگروه II (GII) (Genogroups I , II).
- نورووواک ویروس متعلق به GI است. – ویروس‌های هاوایی (Hawaii) و کوه برفی (Snow Mountain) متعلق به GII هستند.
- **تشکیل جنس ساپوویروس:** تجزیه و تحلیل توالی "کالیسی‌ویروس‌های کلاسیک" نشان داد که آنها از نورووویروس‌ها متمایز هستند و در نهایت یک جنس جداگانه به نام ساپوویروس (Sapovirus) در خانواده Caliciviridae را تشکیل دادند.
- اعضای خانواده Caliciviridae دارای ژنوم RNA با سنس مثبت (Positive-sense RNA) هستند.
- ژنوم این ویروس‌ها به پروتئین ویریون (VPg) متصل است. – انتهای ژنوم پلی‌آدنیله شده (Polyadenylated) است.
- کپسید آن‌ها بیست‌وجهی (Icosahedral) و بدون پوشش است. – قطر ویریون‌ها بین ۲۷ تا ۴۰ نانومتر است.
- کپسید عمدتاً از یک پروتئین ساختاری اصلی به نام VP1 ساخته شده است.
- وزن تقریبی پروتئین VP1 حدود ۶۰۰۰۰ دالتون است.
- ویروس نورواک به عنوان نمونه اولیه برای گروه ویروس‌های نورواک (Noroviruses) شناخته می‌شود.

- **طبقه بندی کلسی ویریده**

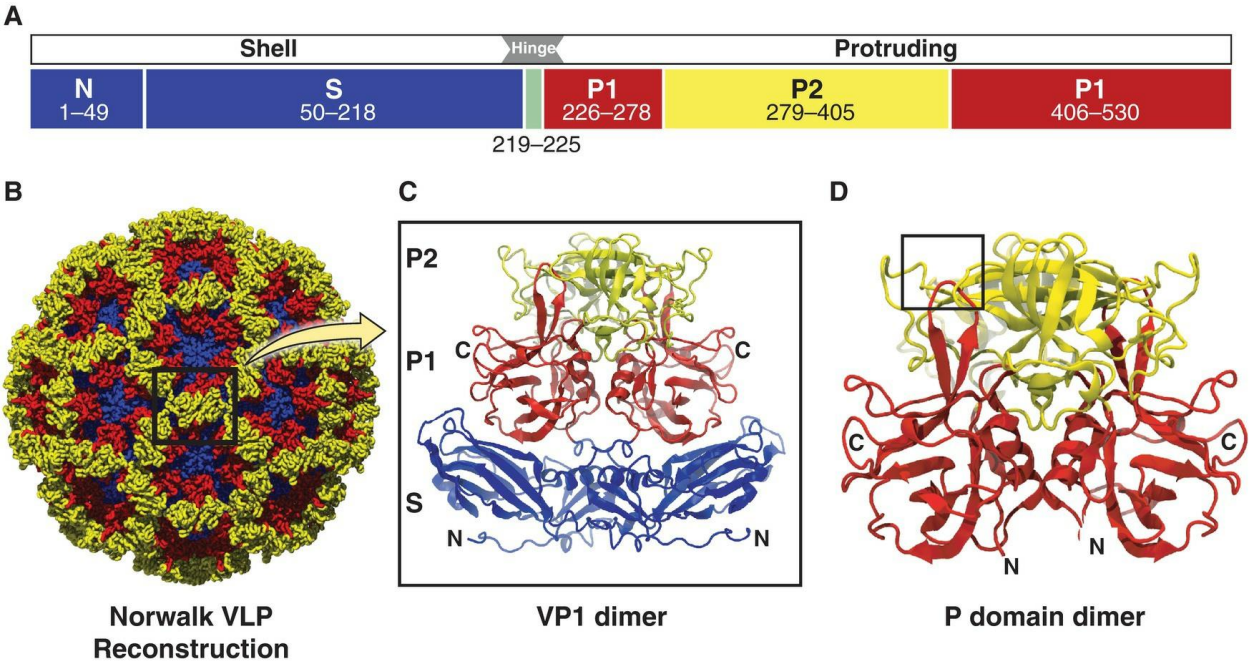
- خانواده Caliciviridae شامل ۱۱ جنس مجزا است که هر کدام یک کلاد فیلوژنتیکی متمایز را تشکیل می‌دهند.
- ۱۱ جنس خانواده گالیسی ویریده عبارتند از: نوروویروس (Norovirus)، ساپوویروس (Sapovirus)، باووویروس (Bavovirus)، لاگوویروس (Lagovirus)، مینوویروس (Minovirus)، ناکوویروس (Nacovirus)، نبوویروس (Nebovirus)، رکوویروس (Recovirus)، سالوویروس (Salovirus)، والووویروس (Valovirus) و وسیویروس (Vesivirus).

Genus	Species
Norovirus (NoV) عامل اسهال شدید در انسان هستند	Norwalk Virus (NV) Jena virus
Sapovirus (SaV)	Sapporo Virus (SV)
Bavovirus	Bavaria Virus
Lagovirus (LaV)	Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDV) European Brown Hare Syndrome Virus (EBHSV)
Nebovirus (NeV)	Newbury- 1 virus (NBV)
Salovirus	Nordland Virus
Valovirus	St. Valerien Virus
Vesivirus (VeV)	Vesicular Exanthema of Swine Virus (VESV) Feline Calicivirus (FCV)
Minovirus A, Nacovirus A, Recovirus A	

- در هر جنس، یک یا چند گونه عمدتاً بر اساس ارتباط ژنتیکی تعریف می‌شوند.
- در جنس‌های نوروویروس و ساپوویروس، سیستم‌های تایپینگ ژنتیکی موقت (شامل ژنوگروه‌ها که به خوشه‌های ژنتیکی یا ژنوتیپ‌ها تقسیم می‌شوند) در مطالعات اپیدمیولوژیک مفید بوده‌اند.
- پاتوژن‌های اصلی انسانی در این خانواده نوروویروس‌ها و ساپوویروس‌ها هستند که باعث گاستروانتریت حاد می‌شوند.
- پاتوژن‌های مهم دامپزشکی شامل؛ وسیویروس‌ها (Vesivirus) مانند کالیسی ویروس گربه (feline calicivirus, FCV) هستند که باعث بیماری تنفسی در گربه‌ها می‌شود و لاگوویروس‌ها مانند ویروس بیماری خونریزی‌دهنده خرگوش (Rabbit Hemorrhagic Disease Virus, RHDV) که باعث بیماری خونریزی‌دهنده اغلب کشنده در خرگوش‌ها می‌شود.
- نوروویروس‌ها در گاستروانتریت‌های پراکنده و اپیدمیک نقش برجسته دارند.
- ویریون‌های کالیسی‌ویروس تقارن بیست‌وجهی (Icosahedral symmetry) با T = 3 را نشان می‌دهند .
- کپسید دارای ۹۰ دایمر از پروتئین کپسید VP1 است که یک پوسته را تشکیل می‌دهند.
- کپسید حاوی ۹۰ دایمر از پروتئین کپسید VP1 است که پوسته‌ای را تشکیل می‌دهند که از آن ۹۰ کپسومر قوس‌مانند (arch-like capsomeres) بیرون زده‌اند. **دایمرها به دو دسته تقسیم می‌شوند :**

۱) 60 دایمر A/B که در محور شبه پنج‌وجهی بیست‌وجهی (icosahedral quasi fivefold axis) قرار دارند.

۲) 30 دایمر C/C که در محور شبه دولایه (quasi twofold axis) قرار دارند.



شکل ۱. **سازماندهی پروتئین کپسید اصلی نورووویروس VP1 :**

- پروتئین اصلی کپسید VP1 در دو دومین اصلی به نام‌های پوسته (S) و دومین بیرون‌زده (P) (Protrude) سازماندهی شده است. بخش‌های S و P توسط یک ناحیه لولا (H) به هم متصل می‌شوند.
- کپسید از ۹۰ دایمر از پروتئین اصلی کپسید VP1 تشکیل شده است که دومین‌های S، P1 و P2 دارد. پروتئین کپسید اصلی ویروس نورواک VP1 به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود: ۱) **پوسته (S)** ۲) **بیرون‌زده (P)**
- کپسید کامل ویروس نورواک با T = 3 شامل ۹۰ دایمر از پروتئین اصلی VP1 است.
- **دومین S (پوسته):**

۱) محافظت‌شده‌ترین بخش از پروتئین VP1 است. ۲) یک پوسته داخلی صاف را تشکیل می‌دهد که ژنوم RNA را احاطه کرده است. ۳) دومین‌های S در دایمر A/B ترکیب "خمیده" و در دایمر C/C ترکیب "صاف" را ایجاد می‌کنند. این آرایش با تقارن بیست‌وجهی T = 3 مطابقت دارد.

- **دومین P (بیرون‌زده): ۱)** دومین‌های P برآمدگی‌های قوس‌مانند (Arch-Like Protrusions) را روی سطح ویروس تشکیل می‌دهد.

۲) دومین P حاوی تماس‌های دیمری بین زیرواحدهاست.

دومین P به دو زیردومین تقسیم می‌شود:

✓ **ساب دومین‌های P1 (subdomains):** کناره‌های قوس کپسومرها را تشکیل می‌دهد.

✓ **ساب دومین‌های P2:** بسیار متغیر است و در بالای قوس‌ها قرار دارد.

- **اهمیت ساب دومین P2:**
  - ساب دومین P2 به دلیل قرار گرفتن در سطح ویریون، محل اصلی آنتی‌ژن‌های ویروس است.
  - ساب دومین P2 نقش مهمی در اتصال به گیرنده‌های سلولی و فاکتورهای اتصال دارد.

- **ویژگی ساختار کپسید:**
  - آرایش قوس‌ها باعث تشکیل ۳۲ حفره بزرگ می‌شود. این حفره‌ها ساختارهای فنجان‌مانند (Cup-Like Structures) روی سطح ویروس ایجاد می‌کنند (ویژگی شاخص کالیسی‌ویروس‌ها)
- **یافته‌های میکروسکوپی:**
  - تصاویر میکروسکوپ الکترونی کرایو تفاوت‌های ظریف ساختاری بین گونه‌های مختلف را نشان می‌دهد.
  - نورووویروس‌ها (مانند ویروس نورواک) ظاهری "پرمانند" (feathery appearance) دارند.
  - ساپوویروس‌ها (مانند ساپورو ویروس و وزی‌ویروس‌ها) دارای "فنجان‌های" مشخص‌تر (sharply defined cups) هستند.
- **انعطاف‌پذیری در پروتئین کپسید:**
  - مطالعات ساختاری نشان داده‌اند که پروتئین کپسید کالیسی‌ویروس‌ها دارای نواحی انعطاف‌پذیر است.
  - انعطاف‌پذیری ساختاری می‌تواند در مراحل مختلف عفونت (مانند شناسایی گیرنده یا آزادسازی ژنوم) نقش داشته باشد.
  - انعطاف‌پذیری ساختاری یک ویژگی ذاتی (inherent feature) در ویریون‌های خانواده Caliciviridae است.
  - این خاصیت نقش مهمی در عفونت موفقیت‌آمیز و روند پاتوژنز ویروس دارد.
  - یکی از نقاط اصلی انعطاف‌پذیری در ناحیه لولای بین دومین‌های S و P قرار دارد.
- **نتیجه این انعطاف‌پذیری:** پروتئین کپسید می‌تواند دو آرایش متمایز به خود بگیرد:

۱) **آرایش "بسته" (closed):** در این آرایش دومین P تماس نزدیک و فشرده‌ای با دومین S دارد.

۲) **آرایش "برجسته" (Elevated):** در این آرایش دومین P کمی از سطح پوسته فاصله می‌گیرد و ساختار بازتری ایجاد می‌کند.

- **ویروس‌هایی با ترکیب "بسته" (Closed):**
  - ویروس نورواک (نوعی نورووویروس انسانی) – ویروس شیر دریایی سن میگل (San Miguel sea lion virus, SMSV)
  - کلسی ویروس گربه (Feline calicivirus, FCV)
- **ویروس‌هایی با ترکیب "برجسته" (Elevated):**
  - نورووویروس موشی (murine norovirus, MNV) – Vietnam026 (human norovirus GII.10)
  - ویروس بیماری هموراژیک خرگوش (Rabbit hemorrhagic disease virus, RHDV) – Vietnam026 (نورووویروس انسانی GII.10)
- **تأثیر اسید صفراوی بر ساختار کپسید:**
  - اتصال اسید صفراوی (bile acid) بر ساختار و پایداری حلقه‌های موجود در دومین P ویروس نورووویروس موشی (MNV) اثر می‌گذارد و باعث افزایش توانایی اتصال ویروس به گیرنده سلولی می‌شود.
- **وجود پروتئین کپسید فرعی VP2:**
  - ویریون‌های عفونی، علاوه بر VP1، دارای یک پروتئین کپسید فرعی VP2 نیز هستند.
  - VP2 در سطح داخلی ویریون با دومین S ارتباط دارد.
- **نقش‌های پیشنهادی VP2:**
  - پروتئین VP2 در مونتاژ کپسید ویروس نقش دارد. – پروتئین VP2 در فرآیند ورود ویروس به سلول میزبان دخیل است.

- **تعامل VP1 و VP2:**

- پروتئین های VP1 و VP2 از طریق یک بخش بسیار حفاظت‌شده از VP1 با هم تعامل دارند. این بخش شامل موتیف IDPWI (IDPWI motif) است، که در محل اتصال میان دومین NTA و S پروتئین VP1 قرار دارد.

- **هم‌تکاملی و سازگاری VP1 و VP2**

- پروتئین‌های VP1 و VP2 در روند تکامل ویروس با یکدیگر هم‌پوشانی دارند.
- در صورت ایجاد جهش در VP1، پروتئین VP2 نیز به طور تطبیقی تغییر می‌کند تا با ساختار جدید هماهنگ شود.
- این هم‌تکاملی نتیجه‌ی فشار انتخابی قوی برای حفظ VP2 عملکردی است که بتواند با VP1 تعامل پایدار داشته باشد.

- **نقش ساختاری در تشکیل پورتال:**

- تعامل‌های VP1 و VP2 برای تشکیل پورتال خروج RNA ژنومی ضروری‌اند.
- این پورتال از ۱۲ کپی از پروتئین VP2 تشکیل می‌شود.
- پورتال از داخل کپسید منشأ می‌گیرد و مسیر آزادسازی RNA ویروسی را فراهم می‌کند.

- **ویژگی‌های VP2 در ویریون‌های عفونی:**

- VP2 در ویریون‌های کامل وجود دارد و با دومین S از VP1 در سطح داخلی ارتباط دارد.

- **نقش‌های عملکردی VP2 شامل: ۱)** ورود ویروس به سلول میزبان ۲) مونتاژ کپسید و شکل‌گیری ویریون کامل

- **توانایی خودآرایی/گردهمایی خود بخودی VP1 (self-assemble)**

- پروتئین‌های VP1 خانواده‌ی Caliciviridae قادرند به‌طور مستقل به ذرات شبه‌ویروس (VLP) خودآرایی کنند.
- این فرآیند نیازمند حضور RNA ژنومی یا پروتئین VP2 نیست.

- **اثر VP2 بر پایداری VLP:**

- بیان همزمان VP2 در سیستم‌های نوترکیب موجب افزایش پایداری VLPو افزایش مقاومت در برابر تجزیه پروتئولیتیک (پروتئازها) می‌شود.

- **VLPهای کالیسی‌ویروس دو نوع هستند:**

۱. ذرات (VLPهای) با تقارن T = 3 از ۱۸۰ کپی از rVP1 (recombinant, r) (با قطر حدود ۳۸ نانومتر) ساخته شده‌اند. در ذرات T = 3، NTA (N-terminal arm) در اتصال دومین‌های S کپسومرهای VP1 نقش دارد.
۲. ذرات (VLPهای) کوچکتر با تقارن T = 1 که از ۶۰ کپی از VP1 (با قطر حدود ۲۳ نانومتر) تشکیل شده‌اند.

- **نقش NTA (N-terminal arm) در ذرات T = 3:**

- NTA (N-terminal arm) در VP1 باعث اتصال میان دومین‌های S در کپسومرها می‌شود. این اتصال برای پایداری ساختار کپسید و شکل‌گیری شبکه‌ی T = 3 ضروری است.

- **مراحل مونتاژ کپسید:**

- مونتاژ کپسید در یک سری مراحل متوالی انجام می‌شود.
- این مراحل به شدت به pH محلول، قدرت یونی و غلظت VP1 وابسته هستند.
- دیمر VP1 به عنوان بلوک سازنده اولیه برای فرایند مونتاژ در نظر گرفته می‌شود.

- **پایداری VLPها:**

- VLPهای تولید شده با بیان همزمان VP2 و VP1 در مقایسه با VLPهایی که فقط از VP1 تشکیل شده‌اند، از نظر پایداری و همگنی ساختاری برتری دارند.

- **کاربردهای VLPها:**

۱. **نانوحامل‌ها:** VLPهای نورویروس که یک برچسب پلی‌هیستیدین دارند، می‌توانند به عنوان نانوحامل عمل کنند.

۲. **پلتفرم‌های واکسن:** VLPهای کایمریک که اپی‌توپ‌های خارجی را بیان می‌کنند، به عنوان پلتفرم‌های واکسن مؤثر هستند.

۳. پلتفرم نانوذرات: فقط دومین S برای ارائه یک پلتفرم نانوذرات برای بیان پپتید، مهندسی شده است.

- **مهندسی دومین P:**

- اصلاح انتهای C دومین P منجر به تولید ذرات زیرویروسی شده است که به آنها **"ذرات P (P particles) یا "ذرات P کوچک"** (**small P particles**) گفته می‌شود.

- **ساختار ذرات P:**

- ذرات P از ۱۲ دایمر دومین P با تقارن T = 1 مونتاژ شده‌اند و عملکرد کپسید ویروسی را تسهیل کرده‌اند.

- **دیمرهای P و شناسایی:**

- دومین‌های P نوترکیب که از نورویروس‌ها بیان می‌شوند و **"دیمرهای P"** (**P dimers**) را تشکیل می‌دهند، توسط آنتی‌بادی‌ها و کربوهیدرات‌ها مشابه VLPهای دست‌نخورده شناسایی می‌شوند.

- **اطلاعات ساختاری:**

- بیشتر اطلاعات ساختاری به‌دست آمده در مورد اتصال کربوهیدرات و آنتی‌بادی آنتی‌ژن گروه خون (HBGA) از مطالعات دومین P نوترکیب حاصل شده است.

ساختار و سازماندهی ژنوم (Genome Structure and Organization)

- **نوع ژنوم:**

– کالیسی‌ویروس‌ها دارای ژنوم RNA خطی، تک‌رشته‌ای با سنس مثبت هستند.

- طول ژنوم‌ها متغیر و از ۶,۴ تا ۸,۵ کیلوباز است.

- **ساختار انتهای ۵':**

- ژنوم‌ها با یک توالی pGpU در انتهای ۵' شروع می‌شوند که به صورت کوالانسی به پروتئین کوچک VPg متصل است.

- **منطقه حفاظت‌شده (Conserved Region, CR)**

- یک ناحیه کوتاه حفاظت‌شده (Conserved Region, CR) در انتهای ۵' ژنوم وجود دارد که در داخل ژنوم و نزدیک به ابتدای یک رونوشت RNA زیرژنومی (subgenomic) تکرار می‌شود.

- **کدگذاری پروتئین‌ها:**

- پروتئین‌های غیرساختاری در نزدیکی انتهای ۵' ژنوم کد می‌شوند. – پروتئین‌های ساختاری (**VP1 و VP2**) در سمت انتهای ۳' ژنوم و در ناحیه مربوط به RNA زیرژنومی (subgenomic RNA) کد می‌شوند.

- **سازماندهی ORF**

- ژنوم‌های کالیسی‌ویروس‌ها بسته به جنس، در دو یا چند ORF اصلی سازماندهی می‌شوند.

- **کدگذاری پروتئین ساختاری VP1 در جنس‌های مختلف:** (شکل ۲ B).

- ویروس‌های جنس‌های نورووویروس (Norovirus)، ریکوویروس (Recovirus) و وسی‌ویروس (Vesivirus)، پروتئین ساختاری VP1 را در ORF2 کد می‌کنند.
- ویروس‌های جنس‌های باووویروس (Bavovirus)، لاگوویروس (Lagovirus)، مینوویروس (Minovirus)، ناکوویروس (Nacovirus)، نبوویروس (Nebovirus)، سالوویروس (Salovirus)، ساپوویروس (Sapovirus) و والووویروس (Valovirus)، VP1را در ORF1 کد می‌کنند، به صورتی که VP1 در مجاورت پلی‌پروتئین بزرگ غیرساختاری قرار دارد.

- **ORF کوچک در انتهای ۳':**

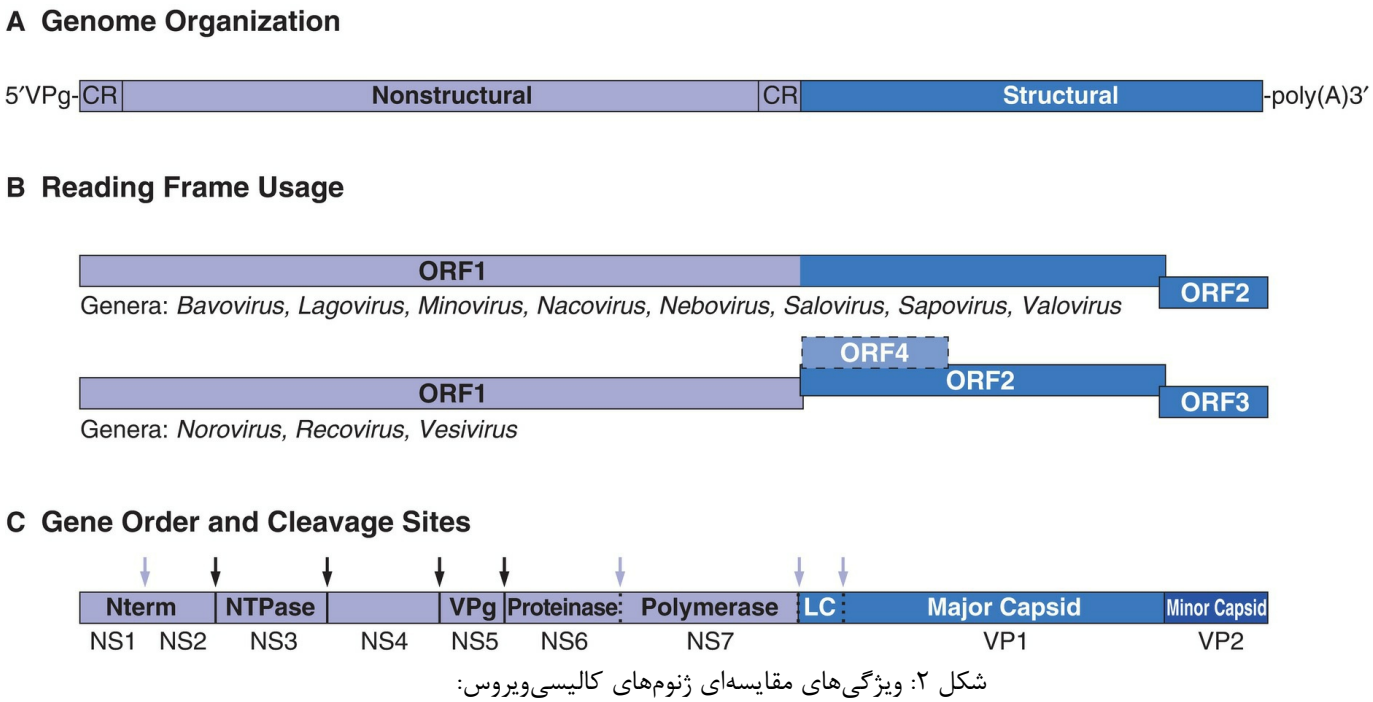
- همه کالیسی‌ویروس‌ها دارای یک ORF نسبتاً کوچک در نزدیکی انتهای ۳' هستند که پروتئین ساختاری فرعی (VP2) را کد می‌کند.
- پروتئین VP2 از نظر اندازه و هویت توالی (sequence identity) در بین کالیسی‌ویروس‌ها متغیر است.

- **ORF حفاظت‌شده در MNV**

- ژنوم MNV حاوی یک ORF حفاظت‌شده منحصر به فرد (ORF4) است که با انتهای ۵' ORF2 (5′ end of ORF2) همپوشانی دارد و از نزدیکی آن شروع می‌شود.
- ORF4 پروتئینی به نام VF1 را کد می‌کند که در تعدیل پاسخ ایمنی میزبان نقش دارد.

- **ORF3 در ساپوویروس‌ها:**

- پیش‌بینی می‌شود که برخی از ساپوویروس‌ها دارای یک ORF3 باشند که با ناحیه کدکننده کپسید در ORF1 همپوشانی دارد.
- محصول پروتئینی ORF3 هنوز تأیید نشده است.



شکل ۲: ویژگی‌های مقایسه‌ای ژنوم‌های کالیسی‌ویروس:

- **ژنوم RNA:**

- ژنوم کالیسی‌ویروس‌ها RNA سنس مثبت است که به صورت کوالانسی به پروتئین (VPg protein) VPg در انتهای ۵' متصل شده و در انتهای ۳' پلی‌آدنیله (Polyadenylated) است.

- **کدگذاری پروتئین‌ها:** – پروتئین‌های غیرساختاری از انتهای ۵' ژنوم کد می‌شوند. – پروتئین‌های ساختاری به سمت انتهای ۳' کد می‌شوند.

- **ناحیه حفاظت‌شده (Conserved Region, CR):**

- یک ناحیه حفاظت‌شده (**CR**) از توالی نوکلئوتیدی، بین انتهای ۵' ژنوم ویروسی و انتهای ۵' RNA زیرژنومی مشترک است.

- RNA زیرژنومی (**subgenomic RNA**) در طول تکثیر تولید می‌شود و به عنوان الگویی برای ترجمه پروتئین‌های ساختاری ویروسی عمل می‌کند.

- **ORF منحصر به فرد در MNV:**

- در MNV یک ORF4 منحصر به فرد شناسایی شده است که شامل ژنوگروه V (genogroup V) از جنس نورویروس است.

- **پلی‌پروتئین بزرگ:**

- یک پلی‌پروتئین بزرگ (کد شده در ORF1) از ژنوم RNA ویروسی ترجمه می‌شود.

- این پلی‌پروتئین توسط پروتئاز کد شده توسط ویروس (virus-encoded protease) به پیش‌سازها و محصولات نهایی پردازش می‌شود.

- **استراتژی پردازش پروتئولیتیک در کالیسی‌ویروس‌ها**

- استراتژی پردازش پروتئولیتیک در بین کالیسی‌ویروس‌ها متفاوت است، اما همه ویروس‌ها شامل دومین‌هایی برای حداقل هفت عملکرد پروتئینی هستند که به عنوان پروتئین‌های غیرساختاری (NS1تا NS7) شناخته می‌شوند.

- **جایگاه برش در ORF1:**

- در اکثر کالیسی‌ویروس‌ها، یک جایگاه برش اضافی در ORF1 وجود دارد که در آن توالی پروتئین کپسید با پلی‌پروتئین غیرساختاری کد شده در ORF1 در یک قاب قرار دارد.

- – برش در این جایگاه، VP1را از پلی‌پروتئین آزاد می‌کند تا RNA پلیمراز وابسته به RNA (NS7) بتواند در اوایل چرخه تکثیر، یک ترکیب فعال را اتخاذ کند.

- **جایگاه برش منحصر به وزی‌ویروس‌ها:**

- یک جایگاه برش منحصر به وزی‌ویروس‌ها (Vesiviruses) وجود دارد که رهبر پروتئین کپسید (leader of the capsid protein, LC) را از یک پیش‌ساز کپسید کد شده در ORF2 آزاد می کند.

- **پروتئین‌های ساختاری (Structural Proteins)**

  - **پروتئین‌های موجود در ویریون‌ها:** در ویریون‌های بالغ کالیسی‌ویروس، سه پروتئین ساختاری وجود دارد: VP1، VP2 و VPg.

  ✓ **پروتئین VP1:**

- VP1 پروتئین ساختاری اصلی (Major Structural Protein) ویروس است و ۱۸۰ کپی (۹۰ دایمر) در هر ویریون وجود دارد.

این فصل ۳۱ صفحه می باشد.

خدمات ویژه رایگان: مشاوره، برنامه ریزی و رفع اشکال
عضویت در کانال نکات مهم فیلدز ۲۰۲۶

پوشش دهی:
عالیییییییییی

معجزه فیلدز

(مجموعه عصاره‌یافته و جامع زیرنکات هوشمندِ)

DNA Viruses
Fields Virology

ویژه آزمون دکتری تخصصی (PhD) ویروس‌شناسی پزشکی

دکتر امیر محمد البرزی



شماره تماس: ۰۹۳۷۸۴۳۶۸۸۶ آی دی: @AM_Alborzi

فهرست مطالب جزوه DNA ویروس ها

عنوان	صفحه
ویروس های DNA دار تک رشته ای	
فصل اول: پارووویریده	۱
فصل دوم: سیرکوویریده	۲۷
فصل سوم: آنلویریده	۳۵
ویروس های DNA دار دو رشته ای خطی	
فصل چهارم: آدنوویریده	۴۱
فصل پنجم: هرپس ویریده	۸۶
- هرپس سیمپلکس ویروس ها	۱۰۳
- سایتومگالوویروس انسانی	۱۴۵
- ویروس اپشتاین بار	۱۷۲
- ویروس واریسلا-زوستر	۱۹۰
- هرپس ویروس کاپوسی سارکوما	۲۰۳
- هرپس ویروس انسانی ۶ و ۷	۲۱۴
- هرپس ویروس سرکوپیتسین (Cercopithe Cine herpesvirus-1، ویروس B، Herpes Simiae)	۲۲۳
فصل ششم: پاکس ویریده	۲۲۵
فصل هفتم: میمی‌ویریده	۲۴۶
ویروس های DNA دار دو رشته ای حلقوی	
فصل هشتم: پاپیلوماویریده	۲۶۱
فصل نهم: پولیوماویریده	۲۸۳
فصل دهم: ویروس‌های حشرات (باکولو ویروس و ...)	۳۰۸
ویروس های DNA دار دو رشته ای حاوی آنزیم RT	
فصل یازدهم: هپادناویریده	۳۳۶
فصل دوازدهم: ویروس هپاتیت دلتا (HDV)	۳۹۱

فصل پنجم: پاکس ویریده (Poxviridae)

مقدمه

ویژگی های متمایز کننده خانواده پاکس ویریده شامل محل تکثیر درون سیتوپلاسمی، ویریون با ساختار کمپلکس (پیچیده) بزرگ، حضور آنزیم های لازم برای سنتز mRNA (ترنس کریپتاز) درون ویریون و یک ژنوم DNA دو زنجیره خطی به طول حدود ۱۳۰kb-۳۰۰ می باشد. پاکس ویروس ها قادرند مهره داران و بی مهرگان را آلوده کنند. بعضی پاکس ویروس ها از حیوانات به انسان منتقل می شوند و زئونوز هستند.

- **پاکس ویروس اولین ویروس انسانی بود که: ۱**- توسط میکروسکوپ دیده شد. **۲**- در محیط کشت سلولی کشت داده شد. **۳**- به طور دقیق تیترش مشخص شد. **۴**- مورد بررسی های فیزیکی و شیمیایی قرار گرفت.

این ویروس از نظر تکاملی با سایر خانواده های دیگر مانند Asfarviridae, Phycodnaviridae, Mimiviruses و Iridoviridae ارتباط دارد. ویروس آبله یک **عامل بیوتروریسم** بالقوه خطرناک محسوب می شود. جمعیت انسانی امروز جهان نسبت به عفونت آبله بسیار آسیب پذیر است. ویروس آبله یک عامل بیوتروریسم بالقوه خطرناک محسوب می شود. جمعیت انسانی امروز جهان نسبت به عفونت آبله بسیار آسیب پذیر است.

در اوایل ۱۹۷۰ موارد انسانی آبله میمون برای نخستین بار در طی فعالیت های پایش آبله شناسایی گردید. بیماری آبله در سال ۱۹۷۷ توسط واکسیناسیون سازمان بهداشت جهانی (WHO) ریشه کن گردید. این بیماری **اولین بیماری است که از طریق ایمونیزاسیون تحت کنترل قرار گرفت** و ریشه کنی آن یکی از بزرگترین موفقیت های اپیدمیولوژی پزشکی بوده است. ریشه کنی بیماری آبله تقریباً ۲۰۰ سال بعد از ساخت واکسن برای ویروس بود. در آن سال مشاهده کردند که استفاده از پاکس گاوی و واکسینیا می تواند از عفونت واریولا ممانعت به عمل آورد. علل ریشه کنی ویروس واریولا این است که تنها **یک سروتیپ** از ویروس آبله وجود دارد که **تنها در انسان** بیماری ایجاد می کند و بنابراین هیچ مخزن حیوانی برای ورود مجدد ویروس به درون جمعیت انسانی وجود ندارد. عفونت های بدون علامت روی نمی دهد و ناقل مزمن و بدون علامت ویروس نیز به وجود نمی آید. در ضمن یک واکسن موثر برای آن وجود دارد. پاکس ویروس ها بزرگ و پیچده بوده و ممکن است در اثر تکامل بعضی از اجداد سلولی به وجود آمده باشند.

طبقه بندی

پاکس ویروس ها به دو زیرخانواده بر اساس وسعت میزبانی، مهردار و حشرات، تقسیم می شوند که عبارتند از: **کوردوپاکس ویرینه** (Chordopoxvirinae) که مهره داران را آلوده می کنند و **انتوموپاکس ویرینه** (Entomopoxvirinae) که حشرات را آلوده می کنند. ویروس های پاتوژن برای انسان در جنس های؛ **اورتوپاکس ویروس، پاراپاکس ویروس، مولوسی پاکس ویروس** و **یاتاپاکس ویروس** قرار دارند.

اورتوپاکس ویروس و **پاراپاکس ویروس** اکثرا قادر به ایجاد بیماری در انسان هستند. جنس اورتوپاکس ویروس در انسان اهمیت دارد. واریولا ویروس عامل آبله (SmallPox) در انسان و ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم از پاتوژن های انسانی اجباری هستند، ولی بقیه می توانند از حیوانات به عنوان ویروس های زئونوز (Zoonoses) به انسان منتقل شوند. ارتوپاکس ویروس ها دارای میزبان های متعددی هستند و مهره داران مختلفی را آلوده می کنند. جنس Leporipoxvirus دو گونه دارد و موجب **بیماری فیبروموای خوش خیم موضعی در خرگوش های وحشی** می شود.

- ویروس واریولا یک ویروس صرفاً انسانی (strictly human pathogen) است؛ یعنی در طبیعت فقط انسان هم به عنوان مخزن (reservoir) و هم به عنوان میزبان طبیعی (natural host) عمل می‌کند. (در شرایط آزمایشگاهی ممکن است میمون‌ها را به صورت تجربی آلوده کنند، اما در طبیعت این اتفاق نمی‌افتد).
- برخلاف تصور، در طبیعت هیچ مخزن حیوانی یا میزبان غیرانسانی برای واریولا وجود ندارد. همین ویژگی (تک‌میزبانه بودن و نداشتن مخزن حیوانی) یکی از دلایل اصلی موفقیت سازمان جهانی بهداشت در ریشه‌کنی کامل این بیماری بود.
- در آبله میمونی (Mpox)، مخزن اصلی جوندگان هستند. میمون‌ها و انسان‌ها در این مورد میزبان تصادفی (incidental host) محسوب می‌شوند.

جمع بندی:

- **واریولا (آبله انسانی):** مخزن = فقط انسان.
- **ام‌پاکس (آبله میمونی):** مخزن = جوندگان (به‌ویژه سنجاب و موش‌های خاص آفریقایی). میمون و انسان میزبان تصادفی هستند.

طبقه بندی پاکس ویریده

Subfamily	Genus	Species	میزبان
Chordopoxvirinae	Avipoxvirus	**Canarypox virus**	
		Fowlpox virus	
		Juncopox virus	
		Mynahpox virus	
		Pigeonpox virus	
		Psittacinepox virus	
		Quailpox virus	
		Sparrowpox virus	
		Starlingpox virus	
		Turkeypox virus	
	Capripoxvirus	**Goatpox virus**	
		Sheeppox virus	
		Lumpy Skin Disease virus	
	Leporipoxvirus	**Myxoma virus**	
		Hare Fibroma virus	
		Squirrel Fibroma virus	
		Rabbit Fibroma virus	
	Molluscipoxvirus	Molluscum Contagiosum virus (MCV)	انسان
	Orthopoxvirus	**Camelpox virus**	
		Variola virus (VARV)	انسان = مخزن و میزبان طبیعی
		Cowpox virus(CPXV)	
		Monkeypox virus(MPXV)	مخزن = جوندگان (به‌ویژه سنجاب و موش‌های خاص آفریقایی). میزبان تصادفی = میمون و انسان
		Vaccinia virus (VACV)	خرگوش، موش و انسان
		Ectromelia virus	
		Raccoonpox virus	
		Skunkpox virus	
		Taterapox virus	
		Volepox virus	
	Parapoxvirus	Bovine papular stomatitis virus	گاو
		Orf virus	گوسفند
		Pseudocowpox virus	گاو
	Suipoxvirus	Swinepox virus	
	Yatapoxvirus	**Tanapox virus**	
		Yaba monkey tumor virus	
Entomopoxvirinae	Alphaentomopoxvirus	Anomala cuprea entomopoxvirus	
		Aphodius tasmaniae entomopoxvirus	
		Demodema boranensis entomopoxvirus	
		Dermolepida albohirtum entomopoxvirus	
		Figulus subleavis entomopoxvirus	
		Geotrupes sylvaticus entomopoxvirus	
		Melolontha melolontha entomopoxvirus	
	Betaentomopoxvirus	Acrobasis zelleri entomopoxvirus 'L'	
		Arphia conspersa entomopoxvirus 'O'	
		Amsacta moorei entomopoxvirus 'L'	
		Choristoneura biennis entomopoxvirus 'L'	
	Gammaentomopoxvirus	Aedes aegypti entomopoxvirus	
		Camptochironomus tentans entomopoxvirus	
		Chironomus luridus entomopoxvirus	
		Chironomus attenuatus entomopoxvirus	
		Goeldichironomus haloprasimus entomopoxvirus	
		Chironomus plumosus entomopoxvirus	

ساختار ویریون

پاکس ویروس ها بزرگترین و پیچیده ترین ویروس ها هستند و از این جهت منحصربه فرد هستند که تشکیل غشاء های ویروسی در داخل سلول انجام می گیرد. ترکیب شیمیایی پاکس ویروس ها مشابه باکتری ها است. اندازه ویروس واکسینیا ۳۷۰ × ۳۵۰ نانومتر است. قطر پاکس ویروس ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ آنگستروم می باشد و با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند. ساختمان این ویروس ها پیچیده است و تقارن بیست وجهی یا مارپیچی موجود در سایر ویروس ها را ندارند. سطح خارجی ذرات ویروسی دارای شیارهایی است.

در خارجی ترین لایه این ویروس یک غشای لیپوپروتئینی ۲ لایه ای خارجی یا پوشش ویروس دیده می شود. این غشاء لیپوپروتئینی به وسیله خود ویروس کد می شود (با جوانه زدن از غشاء های سلولی به دست نمی آید). ساختار داخلی ویریون پیچیده بوده و شامل یک هسته (Core) مرکزی دمبلی شکل و دو ساختمان با عمل نامشخص به نام اجسام جانبی (Lateral Bodies)، بین فرورفتگی های Core و غشاء خارجی، می باشد. اجسام جانبی جایگاه آنزیم های ویروسی هستند.

بعضی از ذرات ویروسی طی روند جوانه زدن، از سلول رها می شوند. اگر چه، اکثر ذرات پاکس ویروس در داخل سلول باقی می مانند، تقریباً ۱۰/۰۰۰ ذره ویروسی در هر سلول تولید می شوند. برخلاف اکثر ویروس های پوشش دار که به اتر حساس می باشند، جنس اورتوپوکس ویروس ها نسبت به اتر مقاوم است ولی بقیه جنس ها حساس هستند.

دیوار Core ویروس قطور است و از دو لایه تشکیل شده است. **لایه داخلی Core** به استثناء تعداد اندکی از محل ها، حاوی کانال ها پیوسته بوده و قطر و ضخامتی شبیه به غشاء لیپیدی دارد. **غشاء خارجی Core** دارای **ساختار مجحر مانند** بوده و احتمالا از خارهای T شکل ساخته شده است. در زیر لایه Core ویروس یک لایه متراکم تری وجود دارد که یک شکل فیبر مانندی دارد که همان نوکلئوپورین است. نوکلئوپورین در مورد ویروس های خاص **شکل S** یا **شکل گل** پیدا می کند.

این ویروس ها به خاطر داشتن آنزیم های مورد نیاز تکثیر خود در ذره ویریون مثل **RNA پلیمرازوابسته به DNA**، تنها ویروس های DNA دار هستند که می توانند در سیتوپلاسم تکثیر یابند.

- دو نوع ذره ویروسی در پاکس ویروس دیده می شود که عبارتند از:

۱) ویریون های بالغ (عفونی) داخل سیتوپلاسمی (Intracellular Mature Virus (IMVs

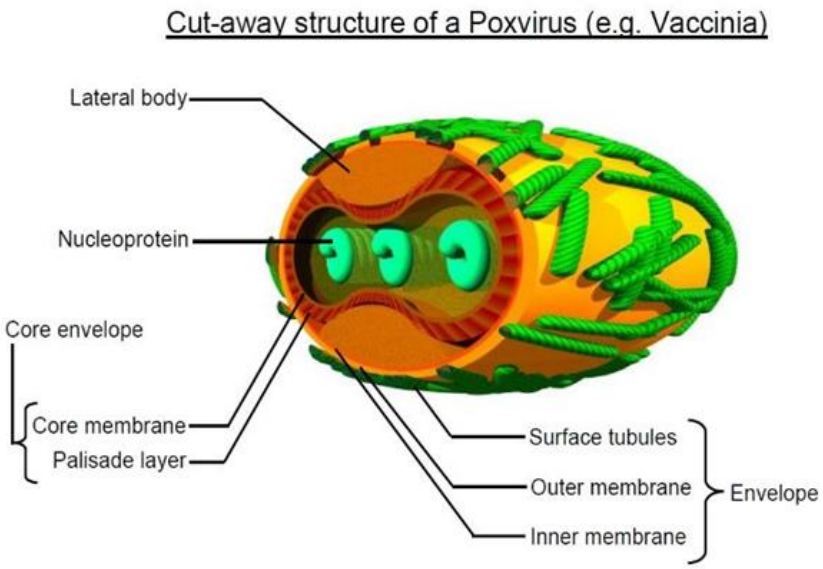
- ویریون بالغ (Mature Virion) شکل عفونی پاکس ویروس می باشد.
- ویریون بالغ دارای شکل بشکه ای است و لایه خارجی اش حاوی یک **غشاء لیپید دو لایه** می باشد.
- ساختار داخلی ویریون پیچیده بوده و از یک کور دمبلی شکل، مواد هتروژن بنام اجسام جانبی بین فرورفتگی های کور و غشاء خارجی تجمع می یابد. دیوار کور ویروس قطور است و از دو لایه تشکیل شده است. لایه داخلی به استثناء تعداد اندکی از محل ها، حاوی کانال ها پیوسته بوده و قطر و ضخامتی شبیه به غشاء لیپیدی دارد.
- غشاء خارجی کور دارای ساختار محجر مانند (Palisade) بوده و احتمالا از اسپایک های (خارهای) به شکل T ساخته شده است. در زیر لایه کور ویروس یک لایه متراکم تری وجود دارد که یک شکل فیبر مانندی دارد که همان نوکلئوپورین است. نوکلئوپورین در مورد ویروس های خاص شکل S یا شکل گل پیدا می کند.

۲) ویریون های (غشاء دار) خارج سلولی (Extracellular Enveloped Virions (EEVs

- یک پوشش لیپوپروتئینی بیشتر نسبت به ویریون های بالغ داخل سیتوپلاسمی دارد، ولی چگالی شناورسازی کمتری نسبت به ویریون های عفونی داخل سیتوپلاسمی دارد.
- تاکنون ویریون های خارج سلولی فقط برای ویروس واکسینیا جداسازی شده است.

آنزیم های درون ویریون

درون پارتیکل پاکس ویروس ها چند آنزیم، از قبیل یک سیستم نسخه برداری وجود دارد که می تواند mRNA ویروسی را **سنتز، پلی آدنیله، دارای cap نوع ۱** و **متیله** کند. آنزیم های درون ویریون شامل؛ آنزیم RNA پلیمراز وابسته به DNA، پروتئین متصل شونده به RNA پلیمراز بنام RAP94، فاکتور رونویسی اولیه (VETF)، آنزیم capping (cap گذاری)، آنزیم پلی A پلیمراز، نوکلئوتید فسفوهیدرولاز، توپوایزومراز می باشند. به دلیل نیاز ویروس به این سیستم رونویسی در خود است که **DNA پاکس ویروس به تنهایی عفونی نمی باشد**. در حالی که ذرات پاکس ویروس در محیط عفونی هستند.



ساختمان شماتیک ویروس واکسینیا

پلی پپتید های ویروسی

این ویروس می تواند ۷۵ و یا حتی بیشتر پلی پپتید تولید کند. تقریبا ۲۵ عدد از این پلی پپتید ها با ذره ویروسی در ارتباط هستند و با آن منتقل می شوند. پروتئین های سطحی ویریون بالغ از نظر ساختاری به انواع دارای دومین بین غشایی و انواع پروتئین های فاقد دومین بین غشایی و نیز از نظر عملکردی به انواع لازم برای شکل زایی ویریون و انواعی که در ورود نقش دارند تقسیم می شوند. **هیچ یک از این پروتئین های غشایی گلیکوزیله نیستند**. حدود ۵۰ پروتئین آنزیمی در کور وجود دارد که حدود ۳۰ تا از آنها مستقیما در بیوسنتز mRNA اولیه شرکت می کنند. پروتئین های غیر آنزیمی ممکن است مرتبط با شکل زایی و ساختار باشند.

نقش پروتئین های مختلف ویروس واکسینیا (Vaccinia virus)

جلوگیری از آپوپتوز		L4R A10L A3L A4L F17R	پروتئین های دخیل در بسته بندی ژنوم ویروس
CrmB	در Cowpox جلوگیری از آپوپتوز		
MT-2	در Myxoma virus (genus Leporipoxvirus) جلوگیری از آپوپتوز	DNA polymerase	سنتز DNA ویروس واکسینیا، فعالیت ۳ به ۵ اگزونوکلئازی برای عمل Proof reading
MC066L MC159	در مولوسکوم کونتاجیوزوم جلوگیری از آپوپتوز		Deoxyuridine Triphosphatase (dUTPase) Ribonucleotide reductase DNase (Has nicking-joining activity; present in virion cores)

بخشی از اطلاعات جدول حذف کردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

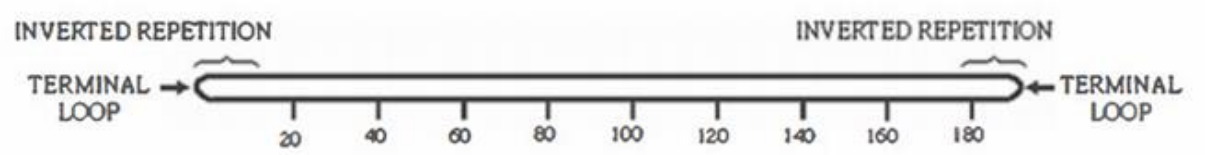
نقش پروتئین های مختلف ویروس واکسینیا (Vaccinia virus) (ادامه)

پروتئین هایی که در ویروس واکسینیا نقش اتصالی (Cell Attachment) دارند			پروتئین هایی که با سیستم ایمنی در ارتباط هستند	
A26L	اتصال به لامینین		A39R	مهار سلول های NK
A27L H3L	اتصال به هپاران سولفات		A41L	به پروتئین های کموکاین متصل می شود.
D8L	اتصال به کندروئیتین سولفات **عامل فیوژن:** A27L به عنوان پروتئین فیوژن ویروس عمل می کند. پروتئین های F9L و F12L هم برای فیوژن و ورود لازم هستند.		A53R	مهار TNF
			B8R B19R A18R B18R VH1 E3L K3L	**مهار کننده های پاسخ انترفرون**
پروتئین هایی که **نقش ویرولانس (Virulence)** برای ویروس دارند. A14.5L F14.5L I5L			C3L	باعث مهار سیستم کمپلمان می شود یعنی به C3b و C4b سیستم کمپلمان متصل می شود.
			SCR VCP-1	مهار سیستم کمپلمان

بخشی از اطلاعات جدول حذف گردیده است. در جزوه اصلی جدول کامل قرار دارد.

ساختار ژنوم

ژنوم ویروس به صورت dsDNA خطی است که ۱۳۴ تا ۳۰۰kb طول دارد. بزرگترین طول ژنوم مربوط به اوی پاکس ویروس (kb۳۰۰) و کوچکترین طول ژنوم مربوط به پاراپاکس ویروس (kb۱۳۴) است. ژنوم این ویروس ها غنی از بازهای **آدنین** و **تیمین** است. محتوای G + C پاکس ویروس ها ۴۰ – ۳۰ ٪ می باشد بجز در پاراپاکس ویروس ها که ۶۳ ٪ می باشد. ژنوم پاکس ویروس ها دارای **توالی تکرارهای انتهایی معکوس (Inverted Terminal Repetitions, ITRs) با توالی های مشابه** ولی در جهت های مخالف در دو انتها هستند.



ساختار ژنوم پاکس ویروس

- تکرار های انتهایی معکوس همچنین دارای **یک حلقه سنجاق سری با جفت بازهای ناکامل و غنی از A+T** هستند که سبب اتصال دو زنجیره DNA می شوند.

- یک **ناحیه شدیدا حفاظت شده** (Conserved) از توالی های لازم برای تجزیه کانکاتمرهای DNA در طی همانند سازی ژنوم، در توالی تکرارهای انتهایی معکوس قرار گرفته است.

مجموعه طول متغیر از توالی های تکراری پشت سرهم کوتاه و همچنین چندین ORF در توالی های تکرار انتهایی معکوس وجود دارند. توالی های تکرار انتهایی معکوس به واسطه حذف ها، تکرار شدگی ها و ترنس پوزیشن ها (Transpositions) دارای طول متغیر هستند.

تکرار های انتهایی معکوس به واسطه **حذف ها، تکرار شدگی ها** و **ترنس پوزیشن ها** دارای طول متغیر هستند. حدوداً ۱۰۰ قالب خواندن (ORF) در روی ژنوم پاکس ویروس های پستانداران مشاهده شده است که حفاظت شده هستند و **حالت همپوشانی ندارند** و تقریبا نیمی از آنها با انتوموپاکس ویروس مشترک هستند.

تمام ORF های پاکس ویروس فاقد اینترون هستند و هیچ شواهدی از اسپلایسینگ RNA وجود ندارد. تمام ORF های پاکس ویروس فاقد اینترون هستند و هیچ شواهدی از اسپلایسینگ RNA وجود ندارد. از این جهت پاکس ویروس ها نیاز به تکثیر در هسته ندارند. چیدمان ژن های داخلی در همه کوردوپاکس ویروس ها مشابه هستند. ژن های شدیدا حفاظت شده و مربوط به عملکردهای ضروری تکثیر، معمولا در مرکز ژنوم قرار گرفته اند و ژن های متغیر و مربوط به واکنش های ویروس با میزبان معمولا در نواحی انتهایی ژنوم هستند. ژنوم پاکس ویروس ها به تنهایی عفونی نمی باشد زیرا آنزیم RNA پلیمراز وابسته به DNA ویروسی و آنزیم ها و فاکتورهای ویروسی دیگر موجود در پارتیکل ویروس برای بیان ژنوم در سیتوپلاسم ضروری می باشند.

توالی های پروموتر در بین جنس های پاکس ویروس حفاظت شده هستند که از طریق **فعال سازی مجدد غیر ژنتیکی** (Nongenetic Reactivation) اثبات گردیده است. پاکس ویروس هایی که بوسیله گرما غیرفعال شده اند و تنها دارای ژنوم می باشند، را می توان به وسیله پاکس ویروس های فعال دیگر یا پاکس ویروس های غیرفعال شده بوسیله نیتروژن موستارد (که DNA را غیرفعال می کند) که توانایی آماده نمودن آنزیم های لازم تکثیر را دارا می باشد، دوباره فعال نمود. این روند فعال سازی مجدد غیرژنتیک نامیده می شود. فعال سازی مجدد غیرژنتیک در این ویروس ها به علت اثر پروتئین پوشش برداری ایجاد می گردد.

تجدید ساخت هم تیپ به میزان زیادی، در سلول های آلوده شده با پاکس ویروس رخ می دهد. این پدیده در عفونت های طبیعی دیده می شود و از آن به طور تجربی برای ایجاد و نقشه برداری از جهش ها استفاده شده است.

مراحل تکثیر ویروس

اتصال و ورود

رسپتور	توضیح	لیگاند
گلیکوزآمینوگلیکان های سطح سلولی	رسپتور اتصال اولیه	
کندروئیتین سولفات		پروتئین D8
هپاران سولفات		پروتئین های A27 و H3
رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی (EGF-R)	رسپتور ویروس واکسینا می باشد، به همین دلیل بعضی از این ویروس ها می توانند مسیر Ras-Map kinase را فعال کرده و باعث **ترانسفورمه شدن سلول** می شوند.	
لامینین		

پاکس ویروس ها از دو طریق، بسته به استرین ویروس و نوع سلول وارد سلول می شوند که عبارتند از: **غشاء پلاسمایی سلول میزبان** و **اندوزوم (ماکروپینوسیتوز)** در طی ورود پاکس ویروس از طریق غشاء پلاسمایی به درون سلول، غشاء ویریون بالغ با غشاء پلاسمایی ادغام می شود ولی غشاء ویریون خارج سلولی غشاء دار در خارج از سلول میزبان و قبل از مرحله فیوژن حذف می گردد و هسته مرکزی با یک مکانیسم ناشناخته ای به تنهایی وارد سلول هدف می شود. این ویروس برای ورودش از گلیکوزآمینوگلیکان های سطح سلولی به عنوان رسپتور اتصال اولیه استفاده می کند. ویروس همزمان از چند گیرنده مثل **هپاران سولفات** و **کندروئیتین سولفات** استفاده می کند.

رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی (EGF-R, Epidermal Growth Factor Receptor) نیز رسپتور ویروس واکسینا می باشد، به همین دلیل بعضی از این ویروس ها می توانند مسیر Ras-Map kinase را فعال کرده و باعث ترانسفورمه شدن سلول می شوند.

پروتئین D8 ویروسی توانایی اتصال به **کندروئیتین سولفات** را دارد و پروتئین های A27 و H3 به **هپاران سولفات** متصل می شوند.

در سطح ویروس حداقل ۸ پروتئین دیگر شامل A16L، A21L، A28L، G3L، G9R، H2R، J5L، L5R قرار گرفته است که مسئول اتصالات هستند. علاوه بر آن یکسری پروتئین های دیگری در ورود هسته مرکزی به سیتوپلاسم نقش دارند.

یکی از وقایعی که برای ورود هسته مرکزی (Core) ویروس به سیتوپلاسم اتفاق می افتد، پدیده سین سی شیال است. در PH اسیدی، ویروس سین سی شیال ایجاد می کند و از یک سلول به سلول دیگر می تواند حرکت کند. به نظر می رسد **پروتئین A27L** می تواند به عنوان **پروتئین فیوژن ویروس** عمل کند. زیرا اگر آنتی بادی بر علیه این پروتئین در محیط باشد حرکت سلول به سلول ویروس و ورود ویریون بالغ به سیتوپلاسم سلول دچار اختلال می شود.پروتئین های دیگری مثل **F9L و F12L هم برای فیوژن و ورود لازم هستند.**

ساختار لیپیدی سلول میزبان برای ورود ویروس به سلول میزبان مهم می باشد، به طوری که **اگر کلسترول را از ساختار لیپیدی سلول ها حذف کنیم، ویروس توانایی خود را برای ورود به سلول از دست می دهد.** بعد از ورود پاکس ویروس به درون پوست، ویروس در **کراتینوسیت های لایه بازال** تکثیر نموده و از طریق سلول به سلول انتشار می یابد و منجر به شکل گیری وزیکول های مجزا می شود. **پاکس ویروس ها و روتاویروس ها دو مرحله پوشش برداری دارند.**

رونویسی فاز اولیه

۳۰ دقیقه پس از عفونت، بعد از اینکه عمل پوشش برداری Core ویروس انجام شد و ژنوم ویروس وارد سیتوپلاسم سلول شد، **ژن های اولیه توسط RNA پلی مراز وابسته به DNA ویروسی (Viral DNA-Dependent RNA Polymerase) که به همراه Core وارد سیتوپلاسم می شود، نسخه برداری می شوند.**

بیان ژن های اولیه، درون Core ویروسی انجام می شود. mRNA های اولیه تولید شده اسپلایس نمی شوند و توسط آنزیم ویروسی به انتهای ۵ آنها Cap و به انتهای ۳ آنها PolyA اضافه می شود تا mRNA های بالغ تولید شوند. زمانی که نسخه برداری از ژن های اولیه به پایان رسید، mRNA های بالغ ترجمه (بیان) شده و پروتئین های ویروسی شامل آنزیم ها و فاکتورهای لازم برای همانند سازی DNA ویروسی، رونویسی و فعال شدن ژن های حدواسط تولید می شوند. این پروتئین های ویروسی تولید شده، دفاع ایمنی سلول میزبان را مختل می کند.

این آنزیم های تولید شده درون Core ویروسی به تدریج باعث پوشش برداری ویروس می شوند. با پوشش برداری ویروس بیان ژن های اولیه متوقف می گردد. بنابراین **پوشش برداری ویروس وابسته به بیان پروتئین های اولیه می باشد** و سپس نوکلئوپروتئین ویروسی از محل شکست هایی در دیوار Core خارج می شود.

در کل پوشش برداری ویروس آبله در ۲ مرحله صورت می گیرد. مرحله اول (Entry) پوشش برداری توسط پروتئاز سلولی و مرحله دوم (Uncoating) پوشش برداری توسط پروتئاز ویروسی که بلافاصله پس از عفونت ویروسی تولید می شوند. RNA پلیمراز پاکس ویروس شباهت زیادی به RNA پلیمراز یوکاریوت ها دارد.

رونویسی فاز حدواسط

۱۰۰ دقیقه پس از عفونت، ژن های حدواسط بیان می شوند و رونوشت های ژن های حدواسط، آنزیم ها و فاکتورهای لازم برای بیان ژن های تاخیری و تکثیر ژنوم ویروس را رمز می کنند. RNA هلیکاز یکی از این ژن ها می باشد، یکی دیگر از پروتئین های این مرحله پروتئین متصل شونده به DNA می باشد که به پروموتور های ژن های مرحله تاخیری متصل می شود. فاکتور های مختلف ویروسی و پروتئین YY1 سلولی در فعال شدن ژن های مرحله تاخیری نقش دارد. با تولید آنزیم های مرحله حد واسط، تکثیر DNA ویروس تحریک می شود.**تکثیر DNA ویروسی** درون **وزیکول هایی مشتق از شبکه آندوپلاسمی** سلول میزبان به نام **ویروزوم** (Virosomes) اتفاق می افتد.

تنظیم رونویسی

ذره کامل پاکس ویروس تمام آنزیم های مورد نیاز برای رونویسی را درون خود دارد و می تواند mRNA، Cap دار و PolyA تولید کند. بعد از آن آنزیم های دیگری تولید می شوند که در گردهمایی و بسته بندی ژنوم ویروس نقش دارند. نسخه برداری ویروس در مکان مشخصی انجام می شود و ذره ویروس با اتصال به میکروتوبول ها به این مکان ها آورده می شود. **دو پروتئین D9 و D10 در طول عمر mRNA های ویروسی و سلولی نقش دارند** و با تنظیم فعالیت این دو پروتئین mRNA ویروسی هر سه مرحله شامل مراحله اولیه، مراحله حدواسط و مراحله تاخیری و همچنین mRNA های سلولی طول عمرشان کم و زیاد می شود.

تکثیر DNA ویروسی

اورتوپاکس ویروس دارای آنزیم های **تیمیدین کیناز، تیمیدیلات کیناز، ریبونوکلئوتید ردوکتاز** و **ریبونوکلئوزید دفسفوتاز** (dUTPase) هستند که توسط آنها ویروس ذخایر داکسی ریبونوکلئوتیدهای (DNTPs) لازم را در سلول برای همانند سازی DNA آماده می کند.. ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم هیچ کدام از این آنزیم ها را رمز نمی کند و احتمالا این نقص، دلیل تروپیسم شدید این ویروس به **سلول های اپیدرمی** می باشد. اگرچه ژن تیمیدین کیناز برای رشد ویروس در کشت سلول ضروری نمی باشد ولی موتاسیون های حذفی در آن سبب تخفیف حدت یافتگی ویروس در شرایط in vivo می گردد.

همانندسازی ژنوم پاکس ویروس در سیتوپلاسم درون نواحی به نام **کارخانه ویروسی (Factory Areas)** رخ می دهد که این ناحیه را با **میکروسکوپ نوری** می توان مشاهده کرد.

همانندسازی در انتهای ژنوم پاکس ویروس آغاز شده و مدل همانند سازی شبیه **Rolling Hairpin Strand Displacement** که در همانند سازی DNA **پاروویروس** وجود دارد، می باشد. در این مدل همانندسازی، **تکثیر ژنوم از دو طرف** انجام می شود که در نتیجه **کانکاتامر** های زیادی تولید می شود. همانند سازی DNA باعث تولید حدود ۱۰۰۰۰ کپی ژنوم در هر سلول می شود.

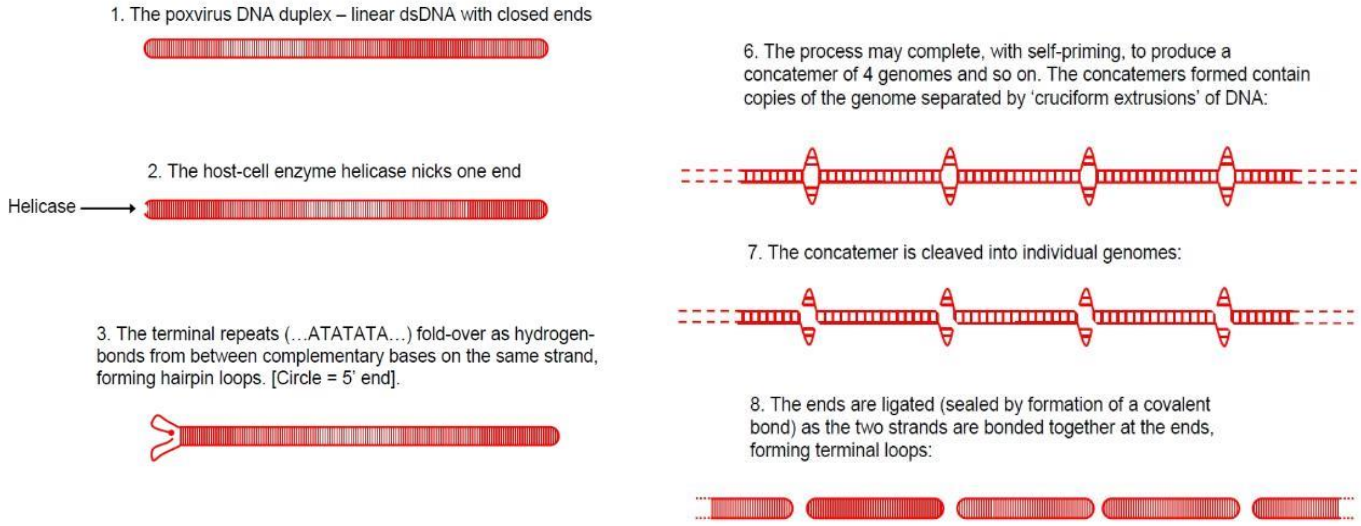
پاکس ویروس و ویروس HIV برخلاف DNA ویروس ها که در هسته تکثیر می یابند، به مبدا همانندسازی نیاز ندارند. همچنین تمام ویروس هایی که در هسته تکثیر می یابند به جز پاروویروس ها، مبدا همانندسازی دارند.

در پاکس ویروس چون نواحی مکمل خیلی زیاد است، **نوترکیبی** (Recombination)زیاد دیده می شود که همزمان با تکثیر ژنوم ویروس صورت می گیرد. این نوع نوترکیبی اولین بار در فاژ T4 شناسایی شد.

ابتدا توسط **آنزیم هلیکاز سلول میزبان** یک شکاف (Nick) در یک انتهای ژنوم برای ایجاد یک **3′–OH آزاد** ایجاد شده و **3′–OH به عنوان پرایمر** در کمپلکس همانندسازی استفاده می شود. **کمپلکس همانند سازی از؛** DNA پلیمراز ویروسی، Uracil DNA Glycosylase، نوکلئوزیدتری فسفاتاز و پروتئین A20 تشکیل شده است (مرحله۲). تکرارهای انتهایی ژنوم روی هم پیچ می خورند و تشکیل لوپ های سنجاق سری را می دهند (مرحله ۳). سپس **ناحیه 3′-OH به عنوان پرایمر عمل می کند** و همانند سازی ویروس به صورت **Self-priming** شروع می شود. DNA پلیمراز ویروسی به انتهای ′3 متصل شده و از سمت ′3 به ′5 مکمل رشته DNA را سنتز می کند (مرحله ۴). سنتز DNA تا انتهای سنجاق سر سمت ′5 پیش می رود و دو ژنوم در انتهای خود به هم متصل می شوند (مرحله ۵). سنتز DNA با Self-priming پیش می رود و ژنوم **کانکاتامری** را ایجاد می کند (مرحله ۶).

در محل اتصال کنکاتمرها، توالی های تکراری معکوس وجود دارند که ساختار صلیبی شکل شبیه به **تقاطع هالیدی حدواسط نوترکیبی** (Four-Way Holliday Junction (HJ)) را شکل می دهند.

این ساختار توسط **پروتئین A22** (Holiday Junction **Resolvase**) پاکس ویروس که **شبیه آنزیم ریزولواز باکتری** است، برش داده می شود و در نتیجه سبب تجزیه کانکاتمرها به ژنوم های با طول واحد برای بسته بندی می گردد(مرحله ۷). اتصال انتهاهای ′3 و ′5 مجاور به وسیله **DNA لیگاز** باعث تولید مولکول های DNA بالغ پاکس ویروس می شود.



فاز تاخیری

۱۴۰ دقیقه تا ۴۸ ساعت پس از عفونت سلول، ژن های مرحله تاخیری فعال می شوند. ژن های تاخیری بعد از فعال شدن ژن های مرحله حد واسط فعال می شوند. بسیاری از پروتئین های مرحله تاخیری، پروتئین های ذره ویروسی هستند و در اسمبلی ویروس و تشکیل ویریون ها نقش دارند و بعضی از پروتئین های مرحله تاخیری فاکتور های نسخه برداری ژن های مرحله اولیه هستند.

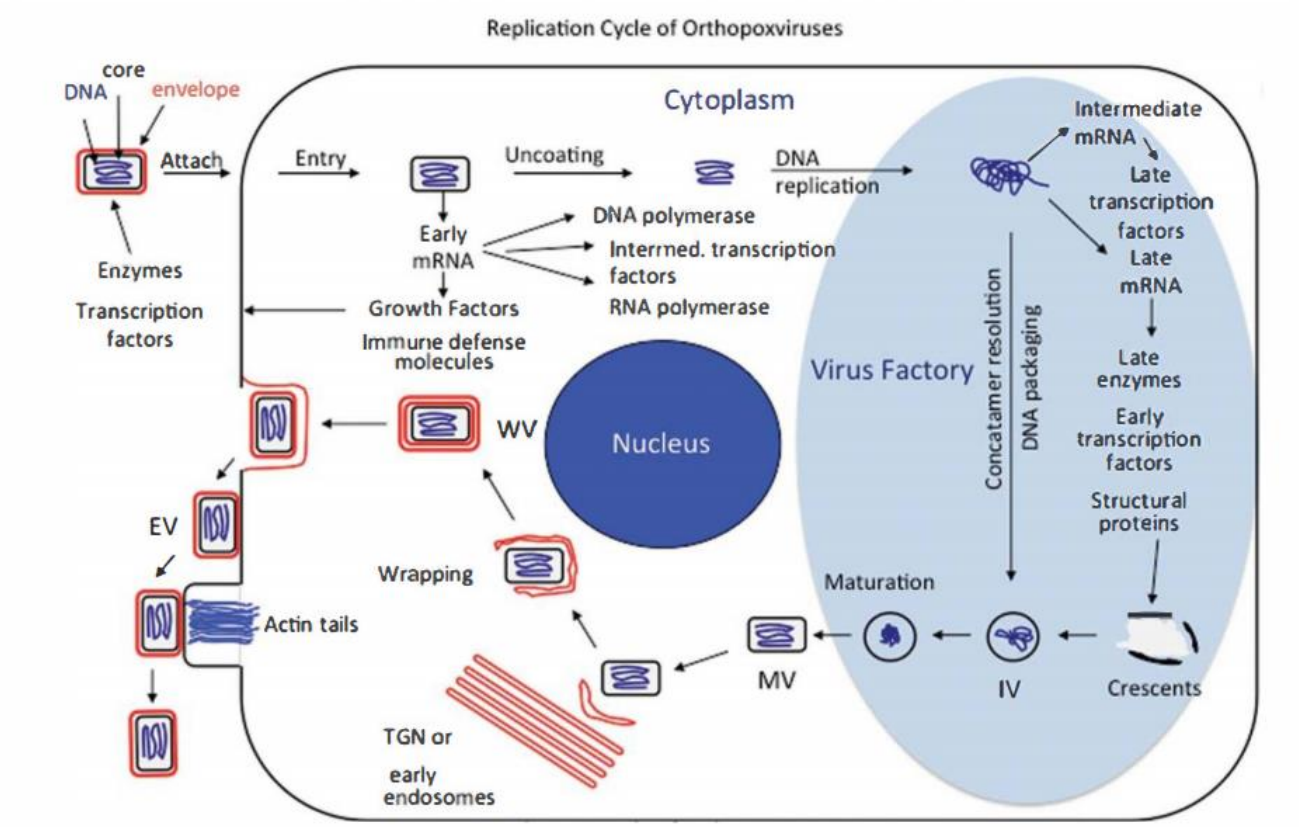
گردهمایی و آزاد سازی ویروس

پس از همانند سازی ژنوم و رونویسی مرحله تاخیری، **مراحل اولیه گردهمایی ویریون ها در نواحی کارخانه ویروسی رخ می دهد.** نخستین شکل ویریون شامل ساختارهای هلالی شکل و ویریون نابالغ کروی هستند. در شکل گیری ویریون نابالغ کروی (Immature Virion, IV)، **پروتئین ویروسی D13 به شکل تریمر** در اطراف غشاء دو لایه ای، سبب ایجاد شبکه داربستی لانه زنبوری می شود **که به ویریون نابالغ کروی ظاهر کروی می دهد.** بعد از شکل گیری ویریون نابالغ کروی، ژنوم ها به همراه آنزیم RNA پلیمراز ویروسی، آنزیم Cap گذاری mRNA و غیره، درون ویریون بسته بندی می شوند. **محصول ژن A32L مسئول بسته بندی ژنوم پاکس ویروس**

است. **این ژن از نظر فعالیت و ساختار شبیه پروتئین IVa2 آدنوویروس است**. در حین بسته بندی ژنوم، پروتئین هایی که برای نسخه برداری ژنوم ویروس مورد نیاز هستند، همراه ژنوم بسته بندی می شوند.

پاکس ویروس ها در **انکلوزیون بادی های سیتوپلاسمی (اجسام گوارنری)** مونتاژ می شوند، یعنی جایی که غشاء های خارجی اش را کسب می کند. برای تبدیل ویریون نابالغ کروی به ویریون بالغ بشکه ای، به ترتیب اعمال زیر انجام می شود که عبارتند از: از دست دادن پروتئین D13، اضافه شدن پروتئین های غشایی و سازماندهی اجزاء Core. و بنابراین Core تغییر شکل می دهد و به ویریون بالغ تبدیل می شود. در صورتی که بعضی از پروتئین های Core از قبل تولید نشده باشند، شکل Core شکل کامل ویروسی نخواهد بود. سه پروتئین ویروسی شامل E10 ، A25 و G4، سبب شکل گیری باند دی سولفیدی در پروتئین های غشایی ویریون بالغ در سمت سیتوپلاسمی می شوند. در طی بلوغ ویریون بعضی از پروتئین های غشایی و کور توسط پروتئاز ویروسی برش داده می شوند و شکل نهایی خودشان را به دست خواهند آورد. **ویریون های بالغ فراوانترین شکل عفونی ویروس واکسینیا هستند و تنها پس از لیز سلول آزاد می شوند.**

حرکت ویریون های بالغ از مکان های گردهمایی با میکروتوبول ها انجام می شود. ذره IMV برای آزاد شدن از سلول میزبان نیاز به لیز کردن سلول دارد، ولی EEV با به دست آوردن غشاء از سلول میزبانش را ترک می کند.



چرخه تکثیر ویروس واکسینیا

ویریون ها که حاوی ژنوم DNA دو رشته ای، آنزیمها و فاکتورهای رونویسی هستند، به سلول ها متصل می شوند و با غشای سلولی ترکیب میشوند و هسته ها را در سیتوپلاسم آزاد می کنند .هسته ها RNA های پیام رسان اولیه (mRNA) را سنتز می کنند که به پروتئین های مختلفی از جمله فاکتورهای رشد، مولکول های دفاعی ایمنی، آنزیم ها و عواملی برای همانندسازی DNA و رونویسی میانی ترجمه می شوند. پوشش برداری ویروس رخ می دهد و DNA برای تشکیل مولکول های ترکیبی(Concatemeric) تکثیر می شود. ژن های حد واسط در DNA پروژنی رونویسی می شوند و mRNA ها برای تولید فاکتورهای رونویسی دیررس (Late Transcription Factors) ترجمه می شوند. ژن های تاخیری رونویسی می شوند و mRNA ها برای تولید پروتئین های ساختاری ویریون، آنزیم ها و فاکتورهای رونویسی اولیه (Early Transcription Factors) ترجمه می شوند. گردهمایی (Assembly) ویروس با تشکیل ساختارهای غشایی آغاز می شود. واسطه های DNA ترکیبی (Concatemeric) در ژنوم های واحد تجزیه می شوند و در ویریون های نابالغ بسته بندی می شوند. بلوغ منجر به تشکیل ویریون های بالغ عفونی درون سلولی (IMVs) می شود. ویریون ها توسط سیسترن های ترانس گلژی (Trans-Golgi) و اندوزومی (Endosomal Cisternae)تغییر یافته پیچیده می شوند و ویریون های پیچیده شده (WVs) از طریق میکروتوبوها به حاشیه سلول منتقل می شوند. ادغام ویریون های پیچیده شده (Wrapped Virions) با غشای پلاسمایی منجر به آزاد شدن ویریون های غشاء دار خارج سلولی (EVs / Enveloped Virions) می شود.

این فصل ۲۲ صفحه می باشد