

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنَ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی‌های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج‌های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان‌ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

جامع ویروس‌شناسی پزشکی

ویژه‌ی دانشجویان و داوطلبان کارشناسی، کارشناس ارشد و دکتری تخصصی (Ph.D)
رشته‌های علوم پایه پزشکی، دندان‌پزشکی، داروسازی و کلیه علاقمندان علم ویروس‌شناسی

مؤلفین (به‌ترتیب حروف الفبا):

دکتر نسترن انصاری

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان)

دکتر محمد شایسته‌پور

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان)

دکتر پریسا میثمی

(فوق دکتری ویروس‌شناسی پزشکی، بریستول انگلستان)

دکتر شقایق یزدانی نیشابوری

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم‌پزشکی آزاد اسلامی تهران)

با همکاری:

مرضیه دیوبندی

(دانشجوی دکتری تخصصی ویروس‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم‌پزشکی گلستان)

حسین واضح

(کارشناسی ارشد ویروس‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان)

عنوان و نام پدیدآور	: جامع ویروس‌شناسی پزشکی: ویژه‌ی دانشجویان و داوطلبان کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی ... / مولفین (به ترتیب حروف الفبا) نسترن انصاری ... [و دیگران] ؛ با همکاری مرضیه دیوبندی، حسین واضح.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری	۳۷۳ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-622-1351-16-9
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین (به ترتیب حروف الفبا) نسترن انصاری، محمد شایسته‌پور، پریسا میثمی، شقایق یزدانی نیشابوری
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: ویروس‌شناسی پزشکی -- راهنمای آموزشی (عالی) Medical voroloty -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: انصاری، نسترن، ۱۳۶۳-
شناسه افزوده	: دیوبندی، مرضیه، ۱۳۶۹-
شناسه افزوده	: واضح، حسین، ۱۳۷۰-
رده‌بندی کنگره	: RC۱۱۴/۵
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۹۲۰۷۶
شماره کتابشناسی	: ۱۰۳۲۶۰۷۵

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK جامع ویروس‌شناسی پزشکی

مؤلفین: دکتر نسترن انصاری . دکتر محمد شایسته‌پور . دکتر پریسا میثمی . دکتر شقایق یزدانی نیشابوری

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۴

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء: ۷۳۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب‌غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶ **مدیر فروش: ۰۹۹۰۲۱۰۵۲۹۲**

www.agkins.com **agkpublisher@gmail.com**

تقدیم به

خدایی که آفرید جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را و مهربان فرشتگانی که لحظات ناب باور بودن، لذت غرور داشتن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های زیبای زندگیان، مدیون حضور سبز آن هاست.

تقدیم به خانواده های عزیزمان و تقدیم به استادان و معلمان و همه کسانی که بی وجودشان رسیدن به این مرحله غیر ممکن بود.

طلیعه سخن مؤلف :

به نام خالق هستی

«شما امروز در جایی قرار دارید که افکارتان شما را به آنجا آورده و فردا هم جایی خواهید بود که افکارتان شما را به آنجا می‌برد». جیمز آلن

دانش پزشکی با پیشرفت‌های زیادی در حوزه ویروس‌شناسی همراه بوده است. امروزه از ویروس‌ها در تولید فرآورده‌های پزشکی، ژن درمانی و درمان بسیاری از بیماری‌ها و سرطان‌ها استفاده فراوان می‌شود. با توجه به نیاز دانشجویان و دانش‌پژوهان به یک مجموعه کامل در مورد مطالب پایه و بالینی ویروس‌شناسی، بر آن شدیم تا برای اولین‌بار با نگارش کتاب جامع فارسی در مورد خانواده‌های مختلف ویروسی و با تاکید بر مکانیسم‌های همانندسازی ویروس‌ها سهمی کوچک در جهت ارتقاء دانش علمی و تجربی دانشجویان و علاقه‌مندان در این زمینه داشته باشیم. مباحث مطرح شده در این کتاب به گونه‌ای تدوین شده‌اند که نیاز دانشجویان جهت مطالعه برای تحصیلات تکمیلی و کلیه مقاطع دانشگاهی در رشته‌های مختلف پزشکی، ویروس‌شناسی، میکروب‌شناسی، دامپزشکی و سایر رشته‌های مرتبط را برآورده سازد. هم‌چنین از ویژگی‌های این مجموعه استفاده از جداول، اشکال و نکات تکمیلی جهت خلاصه‌سازی مطالب کلیدی می‌باشد.

با تمامی دقت و توجهی که در نگارش این کتاب به کار گرفته شده است، امید است خوانندگان محترم ضمن مطالعه این کتاب، ما را از نظرات و پیشنهادهای ارزنده خویش بهره‌مند سازند.

با تقدیم احترام، مؤلفین

medicalvirologybook@gmail.com

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

بخش اول: ویروس‌شناسی عمومی و پایه

فصل اول: کلیات ویروس‌شناسی (Fundamentals of virology) ۸

فصل دوم: پاتوژنز ویروس‌ها (Viral patogenesis) ۳۰

فصل سوم: تشخیص آزمایشگاهی ویروس‌ها (Viral Diagnosis) ۳۷

فصل چهارم: داروهای ضد ویروسی (Antiviral Agents) ۵۳

بخش دوم: ویروس‌های دارای ژنوم DNA

فصل پنجم: پارووویریده (Parvoviridae) ۶۳

فصل ششم: هرپس ویریده (Herpesviridae) ۷۵

فصل هفتم: پاکس ویریده (Poxviridae) ۱۰۱

فصل هشتم: آدنوویریده (Adenoviridae) ۱۱۸

فصل نهم: پاپیلوماویریده (Papillomaviridae) ۱۳۰

فصل دهم: پولیوماویریده (Polyomaviridae) ۱۴۰

فصل یازدهم: هپادناویریده (Hepadnaviridae) ۱۴۹

بخش سوم: ویروس‌های دارای ژنوم RNA پلاریته مثبت

فصل دوازدهم: پیکورناویریده (Picornaviridae) ۱۶۴

فصل سیزدهم: کالیسی ویریده (Calciviridae) ۱۸۱

فصل چهاردهم: آستروویریده (Astroviridae) ۱۸۷

فصل پانزدهم: توگاویریده (Togaviridae) ۱۹۰

فصل شانزدهم: فلاوی ویریده (Flaviviridae) ۲۰۰

فصل هفدهم: کروناویریده (Coronaviridae) ۲۰۸

فصل هجدهم: رتروویریده (Retroviridae) ۲۲۱

فصل نوزدهم: ویروس‌های هپاتیت دارای ژنوم RNA (Hepatitis Viruses) ۲۳۶

بخش چهارم: ویروس‌های دارای ژنوم RNA پلاریته منفی و RNA دو رشته‌ای

فصل بیستم: ارتومیکسوویریده (Orthomyxoviridae) ۲۵۱

فصل بیست و یکم: پارامیکسوویریده (Paramyxoviridae) ۲۶۴

فصل بیست ودوم: رابدوویریده (Rhabdoviridae) ۲۸۵

فصل بیست و سوم: فیلویریده (Filoviridae) ۲۹۵

فصل بیست و چهارم: آرناویریده (Arenaviridae) ۳۰۰

فصل بیست و پنجم: بونیاویریده (Bunyaviridae) ۳۰۷

فصل بیست و ششم: بورناویریده (Bornaviridae) ۳۱۴

فصل بیست و هفتم: رئوویریده و بیرناویریده (Reoviridae & Birnaviridae) ۳۱۷

فصل بیست و هشتم: ویروس‌های منتقله از طریق بندپایان و جوندگان (Arthropod-Borne Viral Diseases) ۳۳۲

بخش پنجم: ویروس‌های سرطان‌زا، آهسته و عوامل پریونی

فصل بیست و نهم: ویروس‌های سرطان‌زا در انسان (Human Cancer Viruses) ۳۴۴

فصل سی‌ام: ویروس‌های غیرمعمول آهسته و پریون‌ها (Slow Virus Infections and prions) ۳۵۱

منابع ۳۵۶

اطلس ویروس‌ها ۳۵۸

بخش اول

ویروس‌شناسی عمومی و پایه

آناهید گنبر خلیلی
آناهید گنبر خلیلی

فصل

۱

کلیات ویروس‌شناسی

(Fundamentals of virology)

مقدمه و تاریخچه

ویروس‌ها کوچک‌ترین ذرات عفونی هستند که دارای یک نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) می‌باشند. اندازه‌ی این ذرات از حدود ۱۵ تا ۳۰۰ نانومتر متغیراست (شکل ۱-۱). به یک واحد کامل عفونت‌زا، ویریون گفته می‌شود.

ویروس‌ها فقط در سلول‌های زنده تکثیر می‌کنند. پس می‌توان گفت انگل اجباری درون سلولی هستند. ویروس‌ها فاقد دستگاه پروتئین‌سازی بوده، بنابراین از دستگاه پروتئین‌سازی میزبان استفاده می‌کنند. عفونت ویروسی می‌تواند تاثیر کمی روی سلول میزبان داشته باشد و یا موجب مرگ یا آسیب سلولی شود. ویروس‌ها می‌توانند ارگانیسم‌های تک‌سلولی از قبیل مایکوپلاسما، باکتری‌ها، جلبک‌ها و تمامی گیاهان و حیوانات عالی را آلوده کنند. بیش‌ترین اطلاعات در مورد ارتباطات ویروس- میزبان بر اساس مطالعات در زمینه باکتریوفاژها حاصل شده است.

سه فرضیه در مورد منشأ ویروس‌ها مطرح است:

A: ویروس‌ها از RNA منشا گرفته‌اند، این فرضیه با کشف فعالیت کاتالیتیک و آنزیمی RNA قدرت گرفت.

B: ویروس‌ها اشکال تحلیل یافته‌ای از سلول‌های آزاد هستند. مشابه این نظریه تحت عنوان retrogression برای میتوکندری‌ها هم مطرح می‌باشد.

C: منشا ویروس‌ها از مواد ژنتیکی سلول‌ها می‌باشد. (نظریه درون‌زاد)[1]

واژه‌ی ویروس در لاتین به معنای سم[2] می‌باشد و بیجرینگ[3] که او را پدر علم ویروس‌شناسی می‌نامند؛ برای توصیف آن اولین‌بار از این واژه استفاده کرد.

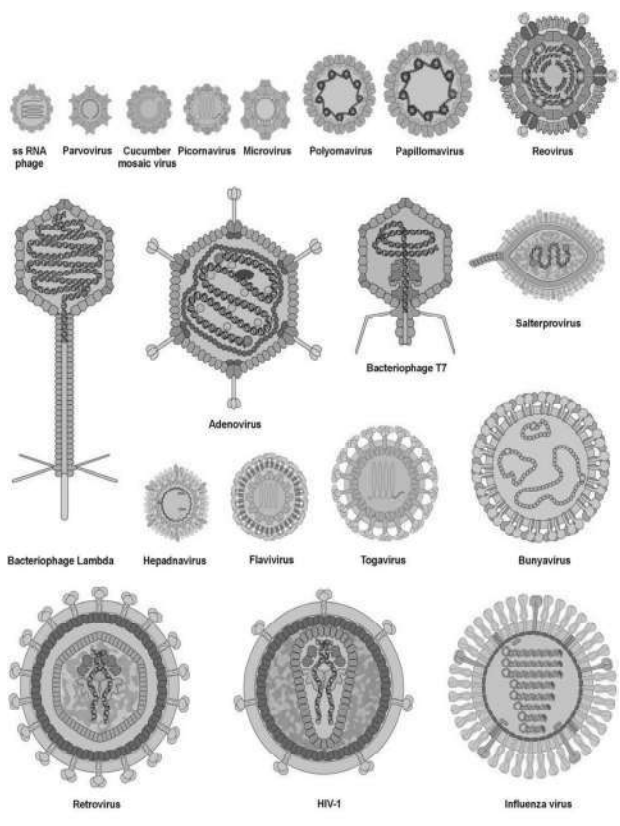
اولین ویروس‌شناسایی شده ویروس موزاییک تنباکو است که توسط ایوانوسکی[4] کشف شد. هم‌چنین اولین ویروس حیوانی، ویروس تب برفکی[5] است که توسط لوفلر و فروش[6] شناسایی شده است.

1. Endogenous
2. Poison
3. Beijerinck
4. Ivanovski
5. Foot and Mouth Disease Virus (FMD)
6. Loffler and Frosch

لازم به ذکر است که ویروس تب زرد[1] به‌عنوان اولین ویروس انسانی کشف شده مطرح است. جدول (۲-۱) بیان‌کننده مهم‌ترین وقایع تاریخچه ویروس‌شناسی از زمان پیدایش این علم تاکنون است. ویروس‌ها دارای خصوصیاتی هستند که آن‌ها را از سایر میکروارگانیسم‌ها متمایز می‌کند (جدول ۱-۱).

جدول ۱-۱. خصوصیات متمایزکننده ویروس‌ها از سایر میکروارگانیسم‌ها

خصوصیت	ویروس‌ها	میکروارگانیسم‌های دیگر
اندازه	در حد نانومتر هستند و قادر به عبور از فیلترهای ۰/۴۵ میکرومتر می‌باشند. از یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها کوچک‌ترند	واحد اندازه‌گیری باکتری‌ها میکرون می‌باشد
ژنوم	DNA یا RNA	DNA و RNA
تکثیر	دارای سیکل تکثیر چند مرحله‌ای ویژه می‌باشد	تقسیم دوتایی، میتوز و ...
مقاومت به آنتی‌بیوتیک	مقاوم	حساس
سنتز پروتئین	ندارد	دارد
تولید انرژی	ندارد	دارد
القاء IFN	دارد	ندارد



شکل ۱-۱. ساختمان، مرفولوژی و اندازه ویروس‌های مختلف

1. Yellow Fever

فصل

۲

پاتوژنز ویروس‌ها

(Viral patogenesis)

انتقال ویروس‌ها

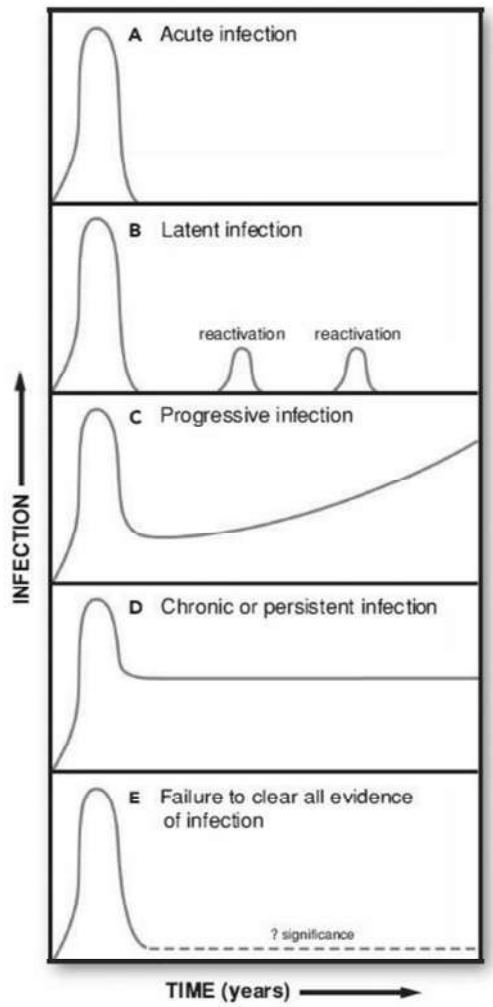
ویروس‌های مختلف از مکانیسم‌های متفاوت و پیچیده‌ای برای بقا در طبیعت و انتقال از یک میزبان به میزبان دیگر استفاده می‌کنند. ماهیت برهم‌کنش ویروس با میزبان خود نقش تعیین‌کننده‌ای در روش انتقال ویرووس بین میزبان‌های حساس دارد. می‌توان گفت که راه انتقال ویروس به میزبان آن، بافت محل تکثیر ویروس، نوع ترشحات و مقاومت ویروس در برابر عوامل محیطی و بدن انسان در مسیر رسیدن به بافت هدف بستگی دارد. از مهم‌ترین راه‌های انتقال ویروس‌ها به بدن می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: پوست، دستگاه تنفسی، دستگاه گوارش، دستگاه تناسلی، جفت و ملتحمه چشم. در واقع پوست به‌عنوان اولین سد دفاعی در برابر عوامل پاتوژنی مثل ویروس‌ها عمل می‌کند و اگر پوست توسط تزریق یا جراحت، گاز گرفتن توسط حیوان آلوده، ضربه یا صدمات فیزیکی و گزش حشرات آلوده آسیب ببیند می‌تواند در برابر ورود ویروس‌ها نفوذپذیر شود. بسیاری از ویروس‌ها نیز می‌توانند از مسیر مخاط دستگاه تنفسی از طریق سرفه یا عطسه وارد بدن شوند مثل بیماری‌های آنفلوانزا، پاراآنفلوانزا سرماخوردگی، اوریون، سرخک، سرخجه، آبله و آبله مرغان. بعضی از ویروس‌ها از طریق مخاط دستگاه گوارش وارد می‌شوند و معمولا دارای تقارن بیست وجهی و بدون پوشش هستند تا بتوانند به خوبی نسبت به شرایط اسیدی معده و آنزیم‌های گوارشی مقاوم باشند مثل ویروس پولیو، انتروویروس، ویروس هپاتیت A و روتاویروس. مخاط دستگاه تناسلی نیز می‌تواند مکانی برای ورود برخی از ویروس‌ها مثل HIV، HSV-2، HBV و CMV باشد. ملتحمه چشم نیز مکانی برای ورود ویروس‌هایی مانند بعضی سروتیپ‌های آدنوویروس و HSV-1 می‌تواند باشد. ویروس‌هایی مثل CMV، روبلا، HIV نیز می‌توانند در دوران بارداری از طریق جفت از مادر به جنین منتقل شوند.

سیتوپاتوژنز ویروسی

ویروس‌ها پس از ورود به بدن میزبان، توسط لیگاند خود به گیرنده سلول چسبیده و وارد سلول هدف می‌شوند که می‌تواند باعث عفونت سلولی شود (شکل ۱-۲).

عفونت شکست خورده یا عقیم[1]

در این حالت ورود ویروس به سلول صورت می‌گیرد ولی تکثیر ویروس کامل نمی‌شود و ویروس همانندسازی کاملی ندارد. عفونت عقیم می‌تواند به علت ناسازگاری بین ویروس و سلول اتفاق بیافتد که شاید سلول هدف یک سلول مجاز[2] برای تکثیر ویروس نبوده است. در ضمن در ویروس‌هایی مثل پارووویروس AAV (ویروس وابسته به آدنو) و HDV که به تنهایی قادر به تکثیر نیستند و به ویروس کمکی احتیاج دارند؛ در صورت عدم حضور ویروس کمکی، عفونت عقیم رخ می‌دهد.



شکل ۱-۲. شماتیکی از الگوهای مختلف عفونت‌های ویروسی

1. Abortive Infection
2. Permissive

فصل

۳

تشخیص آزمایشگاهی ویروس‌ها

(Viral Diagnosis)

مقدمه

جهت تشخیص ویروس‌ها از آزمایشات مختلفی استفاده می‌شود که از نظر حساسیت، ویژگی و سرعت تشخیص متفاوت هستند (۱-۳). با وجود این‌که کشت ویروس‌ها در آزمایشگاه‌های طبی به‌صورت روتین انجام نمی‌شود اما همچنان به‌عنوان مطمئن‌ترین و دقیق‌ترین روش تشخیص آزمایشگاهی در ویروس‌شناسی مطرح است. آزمایشات مولکولی Real–Time PCR، RT-PCR و PCR جایگزین روش‌های کشت ویروس شده‌اند. با کاربرد این متدها، تشخیص ویروس‌ها در کم‌ترین زمان ممکن صورت می‌گیرد.

جدول ۱-۳. فواید و معایب روش‌های مختلف تشخیص

روش تشخیص	فواید	معایب
جداسازی ویروس	امکان بررسی بعدی عامل، معمولا بسیار حساس، قابل دسترسی	آهسته، زمان‌بر، می‌تواند مشکل باشد، غیرقابل استفاده برای ویروس‌های غیرزنده، انتخاب نوع سلول ممکن است مشکل باشد.
مشاهده مستقیم میکروسکوپ الکترونی	سریع، تشخیص ویروس‌هایی که غیرقابل جداسازی هستند. تشخیص ویروس‌های غیرزنده	وسایل گران‌قیمت بنابراین غیرقابل دسترس، عدم حساسیت نسبی، محدود به چند عفونت ویروسی
تشخیص سرولوژیکی یا آنتی‌ژن (مثل الایزا)	سریع و حساس، فراهم نمودن اطلاعات در رابطه با سروتیپ قابل رویت اغلب به شکل کیت تشخیصی	برای همه ویروس‌ها قابل انجام نیست، تفسیر آن ممکن است مشکل باشد.
کاوشگرهای (پروب) اسید نوکلئیک (همراه یا بدون تکثیر ژن توسط PCR)	سریع و بسیار حساس به‌ویژه بعد از PCR، قابل انجام برای همه ویروس‌ها	ممکن است آماده استفاده نباشد، خطر آلودگی DNA در PCR وجود دارد.
تشخیص پاتولوژیک محلول توسط میکروسکوپ نوری	سریع، قابل دسترسی	محدود به چند عفونت ویروسی
تغییر آنتی‌بادی (سرم دوره‌ی حاد و نقاهت)	مفید در سرم‌های مربوط به موارد رخداد بیماری‌ها	با تاخیر (گذشته‌نگر) تفسیر ممکن است مشکل باشد.

کاربرد روش‌های کشت سلولی جهت تشخیص ویروس‌ها

بسیاری از ویروس‌ها در تخم مرغ جنین‌دار یا در کشت سلولی تکثیر می‌کنند. از کشت ویروس جهت جداسازی اولیه ویروس‌ها، بررسی بیماری‌زایی و سرطان‌زایی ناشی از ویروس‌ها استفاده می‌گردد.

الف) انواع کشت سلولی

۱. کشت سلولی اولیه[1]: با تاثیر آنزیم‌های پروتئولیتیک (مانند تریپسین) بر نمونه‌های بافتی و پراکنده شدن سلول‌ها، کشت سلولی اولیه تهیه می‌شود. این سلول‌ها پس از چند بار کشت (۳-۱ بار) دیگر توانایی رشد یافتن ندارند. با این‌که شرایط نگه‌داری این سلول‌ها در آزمایشگاه سخت بوده و دوام اندکی دارند اما نسبت به بسیاری از ویروس‌ها حساس هستند. برای تشخیص ویروس‌هایی که در کشت سلولی به سختی اثرات سیتوپاتیک (CPE) ایجاد می‌کنند بهتر است از کشت سلولی اولیه استفاده شود. کشت سلولی کلیه خرگوش، کلیه میمون رزوس و کلیه میمون سبز آفریقایی مثال‌هایی از کشت‌های سلولی اولیه پرکاربرد هستند.

۲. کشت سلولی دیپلوئید[2]: کشت‌های سلولی ثانویه (حاصل کشت سلول اولیه) قادرند بدون تغییر کروموزومی تا پنجاه بار کشت داده شوند. این سلول‌ها ۲n کروموزومی هستند و قابلیت سرطانی شدن ندارند لذا برای کشت ویروس و تهیه واکسن زنده به کار می‌روند. سلول‌های MRC – 5، WI – 38 (فیبروبلاست ریه جنین انسان) و HDF (فیبروبلاست دیپلوئید انسان) نمونه‌ای از کشت‌های سلولی دیپلوئیدی هستند.

۳. رده سلولی پیوسته[3]: کشت‌های سلولی هستند که به‌طور نامحدود کشت داده می‌شوند. لاین‌های سلولی از بافت‌های بدخیم و یا کشت سلول‌های دیپلوئیدی (با کاربرد مواد شیمیایی یا ویروس‌های تومورزا) حاصل می‌شوند. برخلاف کشت سلولی اولیه و دیپلوئیدی، در کشت سلولی پیوسته همواره بی‌نظمی کرموزومی وجود دارد و هتروپلوئیدی می‌باشند. نگهداری و کشت این سلول‌ها در آزمایشگاه به سهولت انجام می‌شود و برای تهیه واکسن‌های حیوانی قابل استفاده هستند. سلول‌های Vero، LLC-Mk2، A549 و MDCK رده‌های سلولی پیوسته هستند.

ب) کشت سلولی و ویروس‌ها

رده‌ی سلولی مناسب برای تکثیر و جداسازی ویروس با توجه به حساسیت سلول نسبت به ویروس به‌کار می‌رود. جدول (۲-۳) بیان‌کننده سلول‌های مورد استفاده برای تکثیر و تشخیص ویروس‌های خاص است.

جدول ۲-۳. سلول‌های مورد استفاده برای تکثیر و تشخیص ویروس‌های مختلف

نام رده سلولی	کاربرد
کلیه نوزاد هامستر (BHK)	ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی (LCM)، ویروس تب لاسا
کلیه جنین انسان (HEK)	آدنوویروس، واریسلازوستر (آبله مرغان)، سرخک
ریه جنین انسان (HEI)	ویروس سین سی شیال تنفسی (RSV)، رینوویروس، انتروویروس
اپیتلیال انسان (Hela)	ویروس سین سین شیال تنفسی (RSV)
سلول تایپ ۲ اپیتلیال انسان (HEP2)	ویروس سین سی شیال تنفسی (RSV)، آدنوویروس
فیبروبلاست حشفه انسان (HFF)	سیتومگالوویروس (CMV)، هرپس سیمپلکس ویروس (HSV)، پولیوماویروس JC
رده سلولی کلیه میمون (LLC – MK2)	ویروس پاراآنفلوانزا
رده سلولی کلیه سگ (MDCK)	ویروس آنفلوانزا
سلول‌های اولیه کلیه میمون (PMK)	ویروس‌های آنفلوانزا، پاراآنفلوانزا، انتروویروس، اوریون، سرخک
رده سلولی کلیه میمون (Vero)	ویروس‌های دانگ، آربویروس‌ها، LCM، تب لاسا، سرخجه، هرپس سیمپلکس

1. Primary culture
2. Diploid cell line
3. Continuous cell line

فصل

۴

داروهای ضد ویروسی

(Antiviral Agents)

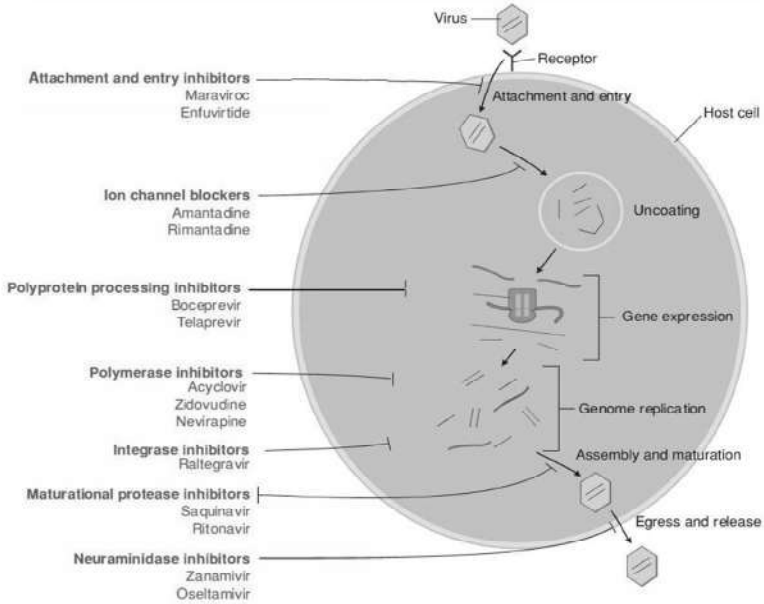
مقدمه

از آن‌جا که ویروس‌ها در چرخه‌ی تکثیر خود به شدت به مسیر متابولیکی سلول وابسته هستند، سال‌ها تصور بر این بود که متوقف کردن تکثیر ویروس، بدون تاثیر بر متابولیسم سلولی غیر ممکن است. بعدها مشخص شد که ویروس‌ها و سلول‌های آلوده به ویروس دارای خصوصیاتی هستند که آن‌ها را از سلول‌های غیرآلوده متمایز می‌کند. برخی از این خصوصیات عبارتند از بیان آنزیم‌های مختلف، ادغام انولوپ ویریون با غشای سلول هم‌زمان با نفوذ و رهاسازی ویروس از سلول، سنتز ژنوم ویروسی، نسخه‌برداری معکوس در برخی ویروس‌ها، بلوغ mRNA ویروسی (Capping و آدنیلاسیون)، ترجمه پروتئین‌های ویروسی، برش پروتئولیتیکی پروتئین‌های پیش‌ساز ویروسی و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های ویروسی که در سرهم‌بندی ویروس‌های پوشش‌دار نقش دارد. بیش‌تر داروهای ضدویروسی یک یا بیش از یکی از این مسیرها را مورد هدف قرار می‌دهند. از سوی دیگر داروهای ضدویروسی باید قادر باشد بدون کاهش پاسخ ایمنی میزبان، اثر ضدویروسی خود را در میزبان آلوده اعمال کنند. این داروها از پیشرفت پاتوژن هدف خود جلوگیری می‌کنند اما ویروس را به‌طور کامل نابود نمی‌کنند. درمان عفونت‌های ویروسی را علاوه بر مهار مستقیم چرخه‌ی تکثیر ویروسی، می‌توان با اثر بر مسیرهای التهابی که توسط ویروس فعال می‌شوند، انجام داد. در همین راستا و از آن‌جا که بیماری‌زایی در بیش‌تر ویروس‌ها با مسیرهای ایمنولوژیکی در ارتباط است، به کار بردن ترکیبی از سایتوکاین‌ها و ترکیبات دارویی شیمیایی در درمان بیماری‌های ویروسی موثر است.

تحقیق بر روی داروهای ضدویروسی از اواسط قرن بیستم آغاز شد و اولین داروی ضدویروسی در سال ۱۹۶۲ برای درمان موضعی کراتوکونژنکتویت حاصل از هرپس سیلپکس مورد استفاده قرار گرفت. روند ساخت یک داروی ضدویروسی جدید شامل سنتز یک ترکیب شیمیایی است که قادر به مهار یکی از آنزیم‌های ویروسی از جمله آنزیم‌های همانندسازی، رونویسی و یا پروتئاز باشد. در مرحله بعد آنالوگ این ترکیب شیمیایی ساخته می‌شود که دارای فعالیت و اختصاصیت بیش‌تری در مقایسه با ترکیب اولیه می‌باشد. مکانیسم عمل داروهای ویروسی مختلف، متفاوت است اما اغلب، دارو برای فعال شدن نیازمند تاثیر اولیه‌ی یک آنزیم (سلولی یا ویروسی) بر آن می‌باشد. انتخابی‌ترین داروها توسط آنزیم کد شده به وسیله‌ی ویروس در سلول آلوده فعال می‌شوند.

اهداف داروهای ضدویروسی در چرخه‌ی زندگی ویروس

داروهای ضدویروسی برای اثر گذاری در مراحل مختلف چرخه تکثیر ویروس‌ها ساخته می‌شوند (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴. تداخل داروهای ضدویروسی درمراحل مختلف چرخه تکثیر ویروس‌ها

۱. داروهای ممانعت‌کننده از اتصال ویروس

۱-۱. عوامل مشابه لیگاند ویروس که به رسپتورهای سلولی متصل می‌شوند از جمله آنتی‌بادی بر علیه رسپتور، آنتی‌بادی برعلیه ایدیوتایپ لیگاند ویروسی و لیگاندهای طبیعی.

۱-۲. عوامل مشابه رسپتور سلول که به لیگاند ویروسی متصل می‌شوند از جمله آنتی‌بادی بر علیه لیگاند ویروسی، آنتی‌بادی بر علیه ایدیوتایپ رسپتور سلولی و رسپتورهای سنتتیک.

۱-۳. پلی‌ساکاریدهای سولفاته از جمله دکستران سولفات و هپارین از اتصال gp120 ویروس HIV به گیرنده‌ی CD4 سلولی ممانعت کرده، هم‌چنین مانع اتصال HSV به رسپتورهای سلولی شده و در نتیجه از ورود آن به سلول جلوگیری می‌کنند. به علاوه، این ترکیبات به‌طور انتخابی همانندسازی ژنوم HIV-1 را نیز متوقف می‌کنند.

۲. داروهای ممانعت‌کننده از فیوژن

۲-۱. Enfuviritide (T-20): این ترکیب به ناحیه‌ای از gp41 ویروس HIV-1 متصل شده و باعث اختلال در تغییر شکل فضایی مورد نیاز برای فیوژن می‌شود در نتیجه از ورود ویروس به سلول جلوگیری می‌کند.

۲-۲. Maraviroc: این ترکیب آنتاگونیست CCR5 بوده و پس از اتصال به این مولکول باعث تغییر شکل فضایی در آن می‌شود، به صورتی که CCR5 برای gp120 قابل شناسایی نبوده و در نتیجه فیوژن صورت نمی‌گیرد.

۲-۳. Palivizumab: این ترکیب یک آنتی‌بادی منوکلونال بر علیه اپی‌توپی روی پروتئین فیوژن (F) می‌باشد. علاوه بر مهار فیوژن خاصیت نوترالیزاسیون نیز دارد.

۲-۴. FP21399 و ترکیبات Biz-azo: با اتصال به gp120 از فیوژن ویروس با غشای سلول جلوگیری می‌کنند.

بخش دوم

ویروس‌های دارای ژنوم DNA

آنلاین گستر خلیلی
آنلاین گستر خلیلی

فصل

۵

پاروویریده

(Parvoviridae)

جدول ۱-۵. شناسنامه پاروویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA تک‌رشته‌ای خطی (ssDNA)	قطر ویریون: ۱۸ تا ۲۶ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای توالی‌های تکراری معکوس (ITR)، وجود ساختار سنجاق سر (Hairpin)	ساختار ویریون: بدون پوشش و دارای تقارن کپسید بیست وجهی
مکانیسم تکثیر: Rolling hairpin	تعداد کپسومر: ۳۲
ویژگی تکثیر: استفاده از DNA پلیمراز و RNA پلیمراز سلولی	تعداد پروتئین: ۴-۲ عدد

مقدمه

پاروویروس‌ها از کوچک‌ترین و ساده‌ترین ویروس‌های DNAدار به شمار می‌آیند و به دلیل کوچک بودن ژنوم ویروس (کد کردن تعداد کم پروتئین) نسبت به DNA ویروس‌های دیگر بیش‌تر به تکثیر سلول میزبان و وجود ویروس کمکی وابسته هستند و در حقیقت فقط می‌توانند در هسته سلول‌های در حال تقسیم، تکثیر یابند. این خانواده دارای ژنوم DNA تک رشته‌ای با پولاریته منفی یا مثبت می‌باشد. در ضمن قابل ذکر است که این ویروس‌ها در جریان جستجوی ویروس هپاتیت B (HBV) کشف شدند. تنها پاروویروس آلوده‌کننده انسان، پاروویروس B19 است که گیرنده آن بر روی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئیدی قرار دارد. B19 می‌تواند چند بیماری را در انسان ایجاد کند مثل اریتمای عفونی[1] یا همان بیماری پنجم (نوعی اگزانتم دوران کودکی)، سندرم پلی آرترالژی، آرتریت در بالغین طبیعی، بحران‌های آپلاستیک در بیماران مبتلا به اختلالات همولیتیک، کم‌خونی (آنمی) مزمن در افراد دچار سرکوب ایمنی و همین‌طور مرگ جنین. جنس جدیدی بنام بوکاویروس به این خانواده اضافه شده است که از نمونه‌های تنفسی کودکان مبتلا به بیماری حاد تنفسی جدا شده ولی هنوز نقش اصلی آن در ایجاد بیماری اثبات نشده است.

طبقه‌بندی خانواده پاروویریده

خانواده پاروویریده به دو زیرخانواده به نام‌های پاروویرینه و دِنسوویرینه تقسیم‌بندی می‌شود که زیرخانواده اول در مهره‌داران باعث آلودگی شده و زیرخانواده دوم در حشرات آلوده‌کننده می‌باشد (جدول ۲-۵).

1. Erythema Infectiosum

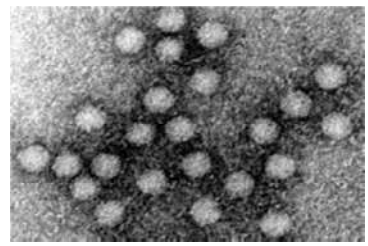
جدول ۲-۵. طبقه‌بندی اعضای خانواده پارووویریده

خانواده	زیرخانواده	جنس‌ها
پارووویریده	پارووویرینه[1]	Amdoparvovirus Bocaparvovirus Dependoparvovirus Erythroparvovirus Aveparvovirus Copiparvovirus Protoparvovirus Tetraparvovirus
	دِنسووِیرینه[2]	Ambidensovirus Brevidensovirus Hepandensovirus Itradensovirus Penstyldensovirus

جنس دیپندوویروس[3] شامل ویروس‌های ناقص وابسته به آدنوویروس‌ها یا در واقع همان AAV[4] می‌باشد. از مهم‌ترین اعضای جنس پارووویروس نیز می‌توان به پارووویروس خوک، سگ، ویروس پان لکوپنی گربه،[5] MVM[6]، Mink Entritis و AMDV[7] (باعث ازدیاد حساسیت تیپ III در سمورها شده که در اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی در کلیه باعث مرگ می‌گردد) اشاره کرد. مهم‌ترین عضو جنس اریتروویروس، B19 می‌باشد که در واقع یک پارووویروس بیماری‌زای انسانی است. اخیراً دو ژنوتیپ انسانی جدید (انواع ۲ و ۳) کشف شده‌اند (سویه‌های K_{71} و V_9) که توالی‌های آن‌ها حدود ۱۰ درصد با B19 (نوع ۱) متفاوت است. در ضمن ویروس‌های ناقص وابسته به آدنو (AAVs) که برای تکثیر نیاز به یک ویروس کمکی مثل آدنو، هرپس و یا پاپیلوما دارند در انسان قادر به ایجاد بیماری نیستند. پارووویروس‌های حیوانی نیز اکثراً در حیوانات باعث التهاب روده (آنتریت) می‌شوند.

خصوصیات ساختمانی

همان طور که عنوان شد این ویروس‌ها جزء کوچک‌ترین و ساده‌ترین ویروس‌ها بوده و دارای DNA تک رشته‌ای می‌باشند. ویروس، ساختمانی بیست وجهی داشته و بدون پوشش می‌باشد که قطری در حدود ۱۸ تا ۲۶ نانومتر دارد (شکل ۱-۵).



شکل ۱-۵. تصویرمیکروسکوپ الکترونی از ذرات پارووویروس

1. Parvovirinae
2. Densovirinae
3. Dependovirus
4. Adeno Associated Virus
5. Feline Panleukopenia Virus
6. Minute Virus of Mice
7. Aleutian Mink Disease Virus

فصل

۶

هرپس ویریده

(Herpesviridae)

جدول ۱-۶ شناسنامه هرپس ویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دورشته‌ای خطی (dsDNA)	قطر ویریون: ۱۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای توالی‌های تکراری انتهایی و داخلی	ساختار ویریون: کپسید بیست‌وجهی و پوشش حاوی گلیکوپروتئین
مکانیسم تکثیر: دایره غلتان (Rolling Circle)	ویژگی ساختمانی: وجود تگومنت در ساختمان ویروس
ویژگی تکثیر: بیان ژن‌ها به‌صورت آبشاری (Cascade) و جوانه زدن از غشای داخلی هسته و گلژی	تعداد پروتئین ساختمانی: بیش از ۳۵ عدد

مقدمه

هرپس ویروس‌ها گروه مهمی از ویروس‌های DNA دار می‌باشند که طیف وسیعی از بیماری‌ها را در میزبان‌های مختلف ایجاد می‌کنند. این ویروس‌ها منجر به عفونت پایدار در میزبان شده که با فعالیت دوره‌ای ویروس همراه است. فعال شدن مجدد ویروس به ویژه در بیمارانی که دچار سرکوب سیستم ایمنی هستند، عوارض شدیدی به دنبال خواهد داشت. هرپس ویروس‌ها دارای تعداد زیادی ژن می‌باشند که می‌توانند در درمان‌های ضد ویروسی مورد هدف قرار گیرند. هرپس ویروس‌های انسانی شامل HSV-1، HSV-2، واریسلا زوستر (VZV)، اپشتین بار (EBV)، سیتومگالوویروس (CMV)، هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ و ۷ (HHV-6– HHV-7) و هرپس ویروس تیپ ۸ (مرتبط با سارکوم کاپوزی) هستند. هرپس ویروس B میمون می‌تواند انسان را نیز آلوده کند. حدود ۱۰۰ ویروس در خانواده هرپس‌ویریده، انواع مختلفی از حیوانات را آلوده می‌کنند. هرپس ویروس‌ها هدف مناسبی برای عوامل ضد ویروسی هستند.

طبقه‌بندی خانواده هرپس ویریده

خانواده هرپس ویریده دارای سه زیرخانواده آلفا هرپس ویرینه، بتا هرپس ویرینه و گاما هرپس ویرینه است. آلفا هرپس ویروس‌ها به سرعت در سلول تکثیر شده و سیتولیتیک می‌باشند. این ویروس‌ها منجر به عفونت نهفته در نورون‌ها می‌شوند. ویروس‌های هرپس سیمپلکس ۱ و ۲ و هم‌چنین واریسلازوستر در این گروه قرار دارند. بتا هرپس ویروس‌ها به آهستگی در سلول تکثیر شده و باعث بزرگ شدن سلول‌های آلوده به ویروس می‌شوند، این گروه از ویروس‌ها ممکن است در غدد ترشحی و کلیه‌ها به‌صورت نهفته باقی بمانند.

سیتومگالوویروس و هرپس ویروس‌های ۶ و ۷ انسانی (روزئولوویروس) در این گروه قرار می‌گیرند (روزئولوویروس‌ها براساس خصوصیات بیولوژی به‌عنوان گاماویروس و براساس آنالیز ژنتیکی جزء بتا هرپس ویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند). گاما هرپس ویروس‌ها سلول‌های لنفاوی را آلوده کرده و در آن‌جا مخفی می‌شوند. ویروس اپشتین بار و هرپس ویروس ۸ انسانی در این گروه قرار می‌گیرند.اعضای این خانواده در جدول ۲-۶ آورده شده است.

جدول ۲-۶ اعضای خانواده‌ی هرپس‌ویریده

زیرخانواده	چرخه‌ی رشد	محل مخفی شدن	سیتوپاتولوژی	جنس	اعضا	نام علمی
آلفا هرپس ویرینه	کوتاه	سلول‌های عصبی	سیتولیتیک	سیمپلکس	ویروس B مارموست هرپس سیمپلکس HSV-1 HSV-2	HHV-1 HHV-2
				واریسلا	شبه هاری خوک واریسلا زوستر VZV و IBR	HHV-3
بتا هرپس‌ویرینه	طولانی	غدد- کلیه‌ها	سیتومگالیک	سیتومگالو	سیتومگالوویروس CMV	HHV-5
		بافت لنفاوی	لنفو پرولیفراتیو	روزئولا	HHV-6، HHV-7	HHV-6 HHV-7
گاماهرپس ویرینه	متغیر	بافت لنفاوی	لنفوپرولیفراتیو	لمفوکریپتو	اپشتین بار ویروس EBV	HHV-4
				رادینو	HHV-8	HHV-8

پاتوژن‌های مهم حیوانی که در خانواده هرپس‌ویریده قرار می‌گیرند عبارتند از ویروس‌B[1] در جنس سیمپلکس ویروس، هرپس ویروس‌های Saimiri و Ateles در میمون (هر دو از جنس رادینوویروس)، هرپس ویروس مارموست از جنس سیمپلکس ویروس، ویروس شبه هاری[2] خوک و ویروس رینوتراکئیت عفونی[3] در گاو و گوسفند که هر دو از جنس واریسلا هستند. همچنین ویروس MDV[4] که منجر به بیماری مارک می‌شود، عضو خانواده هرپس می‌باشد.

خصوصیات ساختمانی

اعضای مختلف خانواده هرپس ویریده از نظر مورفولوژیک مشابه هستند و توسط میکروسکوپ الکترونی قابل تمایز نمی‌باشند. این ویروس‌ها، بزرگ (۱۵۰ nm) و انولوپ‌دار با ژنوم DNA دو رشته‌ای خطی می‌باشند که توسط کپسیدی پروتئینی با تقارن بیست وجهی احاطه شده‌اند (شکل ۱-۶). کپسید از ۱۶۲ کپسومر تشکیل شده که ۱۵۰ تای آن به‌صورت هگزامر و ۱۲ تای دیگر پنتامر هستند. نوکلئوکپسید، توسط پوششی به دست آمده از غشاء هسته سلول میزبان احاطه می‌شود. در سطح این پوشش ۱۳-۱۰ برآمدگی گلیکوپروتئینی با طول ۸ نانومتر قرار دارد. هرپس ویروس‌ها چندین گلیکوپروتئین برای اتصال ویروسی، ادغام و فرار از سیستم ایمنی کد می‌کنند. لایه غیرشفاف و نامتقارن از جنس پروتئین که بین کپسید و انولوپ قرار می‌گیرد تگومنت[5] نام داشته که حاوی پروتئین‌ها و آنزیم‌های مورد نیاز برای آغاز تکثیر ویروس می‌باشد و از نظر مورفولوژی، ساختار پلی‌مورفیسم به ویریون می‌بخشد. تگومنت از حداقل بیست پروتئین مختلف تشکیل شده است که

1. Simiae = Cercopithecine
2. Pseudorabies
3. IBR= Infectious Bovin Rhinotracheitis
4. Marek's disease virus
5. Tegument

فصل

۷

پاکس ویریده

(Poxviridae)

جدول ۱-۷. شناسنامه پاکس ویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دو رشته‌ای خطی (dsDNA)	ویریون: بیضی شکل به طول ۴۰۰ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای توالی‌های تکراری معکوس (ITR) و انتهای بسته	کپسید: تقارن پیچیده یا مرکب
مکانیسم تکثیر: Self Priming	ویژگی ساختمانی: دارای اجسام جانبی یا (اجسام الیپتیکال)
ویژگی تکثیر: ایجاد ساختارهای کانکاتامر و جداسازی آن‌ها توسط آنزیم رزولواز	پوشش: توسط ویروس ساخته می‌شود (denevo)

مقدمه

پاکس‌ویروس‌ها از بزرگ‌ترین ویروس‌ها به شمار می‌آیند که از پیچیدگی ساختمانی قابل توجهی برخوردار هستند، یعنی شکل پیچیده بیضوی یا آجری شکل با ساختار درونی دارند. ویروس‌هایی که در خانواده پاکس ویریده قرار دارند از لحاظ شکل ظاهری تشابه داشته و آنتی‌ژن نوکلئوپروتئین آن‌ها مشترک می‌باشد. خطرناک‌ترین ویروس این خانواده ویروس واریولا یعنی عامل بیماری آبله می‌باشد که در طول تاریخ بشر بسیاری از انسان‌ها به آن مبتلا شده و در نهایت منجر به مرگ آن‌ها شده است. در اینجا توجه به این نکته از اهمیت زیادی برخوردار است که با وجود ریشه‌کن شدن بیماری آبله در سال ۱۹۸۰ (به‌عنوان اولین بیماری ویروسی ریشه‌کن شده در دنیا)، خطر کاربرد این ویروس به‌عنوان سلاح بیولوژیک هنوز وجود دارد. در سال‌های اخیر ویروس واکسینیا که یکی از دیگر اعضای این خانواده است به‌عنوان حامل به منظور انتقال ژن‌های فعال ایمنی به‌صورت واکسن‌های زنده ویروسی در انواع مختلفی از بیماری‌های ویروسی مورد مطالعه قرار گرفته است. می‌توان گفت که واکسینیا و ویروس‌های آبله قناری[1] در تولید واکسن‌های هیبرید به‌عنوان ناقلین ژن، ابزار مؤثری هستند. به تازگی ویروسی به نام Pitho virus شناسایی شده است که از پاکس ویروس‌ها بزرگ‌تر بوده و در آمیب‌های آزاد آلوده‌کننده می‌باشد.

1. Canarypoxviruses

طبقه‌بندی

پاکس‌ویروس‌ها را براساس نوع میزبان مورد نظر (مهره‌داران- بی‌مهرگان) می‌توان به دو زیرخانواده طبقه‌بندی کرد:

۱. انتوموپاکس ویرینه[1]

۲. کوردوپاکس ویرینه[2]

زیرخانواده اول دارای ۳ جنس (آلفا، بتا، گاما) بوده که حشرات را آلوده می‌کنند و زیرخانواده دوم دارای ۹ جنس آلوده‌کننده می‌باشد که اعضای هر جنس از لحاظ شکل ظاهری و نوع میزبان با هم مشابه‌اند و تا حدودی شباهت آنتی‌ژنی نیز دارند. جدول (۲-۷) نشان‌دهنده طبقه‌بندی اعضای خانواده پاکس‌ویریده است.

جدول ۲-۷. طبقه‌بندی اعضای خانواده پاکس‌ویریده

جنس	اعضاء	میزبان‌های اصلی
ارتوپاکس ویروس[3]	واریولا	انسان
	واکسینیا	انسان
	بوفالوپاکس	بوفالوی هندی
	آبله میمون	جوندگان، میمون (عفونت نادر در انسان)
	آبله گاوی	گاو
پاراپاکس[4]	Orf	گوسفند
	سودوکاوپاکس[5] (آبله گاوی کاذب یا ندول شیردوشان)	گاو
	استوماتیت پاپولار گاوی[6]	گاو
مولسی‌پاکس ویروس[7]	مولوسکوم کونتاجیوزوم	انسان
یاتاپاکس ویروس[8]	یاباپاکس	میمون
	تاناپاکس	
آوی‌پاکس[9]	آبله قناری	قناری
	آبله پنگوئن	پنگوئن
	آبله بوقلمون	بوقلمون
کاپری‌پاکس[10]	آبله بز	بز
	آبله گوسفند	گوسفند
	LSD[11]	
لپری‌پاکس[12]	شاپ فیبروما	خرگوش
	میکسوما – فیبروما‌ی خرگوش، سنجاب، hare	سنجاب
سوی‌پاکس[13]	آبله خوک[14]	خوک
کروکودیل پاکس	آبله کروکودیل	کروکودیل

1. Entomopoxvirinae
2. Chordopoxvirinae
3. Orthopoxvirus
4. Parapoxvirus
5. Pseudocow pox
6. Bovine Popular Stomatitis
7. Molluscipoxvirus
8. Yatapoxvirus
9. Avipoxvirus
10. Capripoxvirus
11 .Lumpy skin disease
12. Lepripox
13. Suipoxvirus
14. Swine pox

فصل

۸

آدنوویریده

(Adenoviridae)

جدول ۱-۸. شناسنامه آدنوویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دورشته‌ای خطی (dsDNA)	قطر ویریون: ۱۱۰-۸۰ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای توالی‌های تکراری کوتاه معکوس (ITR)، دارای	ساختار ویریون: بدون پوشش و دارای تقارن کپسید بیست وجهی
پروتئین انتهایی (TP) در انتهای ′۵ هر دو رشته	تعداد کپسومر: ۲۵۲ (۲۴۰ هگزون + ۱۲ پنتون)
مکانیسم تکثیر: جابجایی زنجیره (Displacement)	تعداد پروتئین: ۱۱
ویژگی تکثیر: تشکیل ساختارهایPanhandle	پروتئین کپسید: ۷ عدد
	پروتئین مرکزی: ۴ عدد
	تعداد زیرواحد ساختمانی: ۱۵۰۰

مقدمه

آدنوویروس‌ها در سال ۱۹۵۳ توسط Wallace Rowe از کشت سلول آدنوئید انسانی جدا شدند و تاکنون بیش از ۱۰۰ سروتیپ از این خانواده ویروسی شناسایی شده است که ۵۱ سروتیپ برای انسان آلوده‌کننده هستند. آدنوویروس‌ها توانایی تکثیر و ایجاد بیماری در سیستم تنفسی، گوارشی، ادراری، چشم و ... را داشته و یکسری از عفونت‌های آن به‌صورت تحت بالینی بروز می‌کند. برخی از تیپ‌های آدنو ویروس به‌عنوان مدل‌هایی برای تومورزایی در حیوانات هستند. این خانواده ویروسی به منظور مطالعات مولکولی و بیوشیمیایی در فرآیندهای ویروس و سلول‌های یوکاریوتی بکار گرفته می‌شود.

طبقه‌بندی خانواده آدنوویریده

براساس طبقه‌بندیICTV[1]، ۵ جنس در خانواده آدنوویریده قرار دارند:

۱) Atadenovirus

۲) Aviadenovirus (آدنوویروس پرندگان)

۳) Ichtadenovirus

1. International Committee on Taxonomy of Viruses

آدنوویریده (Adenoviridae)

۴) Mastadenovirus (آدنوویروس‌های پستانداران و انسان)

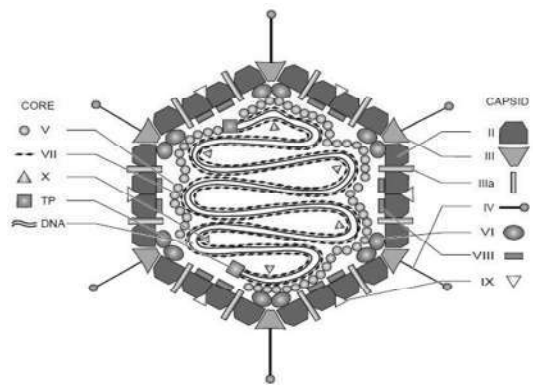
۵) Siadenovirus (آدنوویروس موجود در ماهی)

آدنوویروس‌ها براساس توانایی آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز به واسطه پروتئین فیبر به هفت زیرگروه (A تا G) طبقه‌بندی می‌گردند. تمامی گروه‌ها توانایی ترانسفورم کردن سلول‌ها را دارند اما فقط گروه A تومورزای قوی است (تیپ‌های ۱۲، ۱۸، ۳۱). گروه B آدنوویروس‌ها نیز تومورزای ضعیف است در حالی که بقیه گروه‌ها یا توانایی تومورزایی ندارند و یا توانایی خیلی ضعیفی در این زمینه دارند. گفتنی است آدنوویروس‌ها در انسان تومورزا نیستند.

گروه A توانایی هم‌آگلوتیناسیون ندارد (گروه IV هم‌آگلوتیناسیون) در حالی که گروه B می‌تواند به طور کامل در میمون هم‌آگلوتیناسیون ایجاد کند (گروه I هم‌آگلوتیناسیون). گروه‌های C، E و F به‌صورت ناقص در رت ایجاد هم‌آگلوتیناسیون می‌کنند (گروه III هم‌آگلوتیناسیون) و گروه D باعث هم‌آگلوتیناسیون کامل در رت می‌گردد (گروه II هم‌آگلوتیناسیون).

خصوصیات ساختمانی

ویریون آدنوویروس به قطر ۸۰ تا ۱۱۰ نانومتر و دارای تقارن بیست وجهی است (شکل ۱-۸). از نظر ساختمانی ویروس دارای ۲۵۲ کپسومر شامل ۲۴۰ هگزون و ۱۲ پنتون است که ۱۲ فیبر از رئوس پنتون خارج می‌شوند. این ویروس‌ها فاقد پوشش لیپیدی بوده و حاوی ۸۷ درصد پروتئین و ۱۳ درصد DNA هستند. آدنوویروس‌ها دارای ژنوم DNA دورشته‌ای خطی (dsDNA) هستند که در انتهای هر دو رشته TP [1] قرار دارد. حداقل ۱۱ پلی‌پپتید (۷ پروتئین کپسیدی و ۴ پروتئین مرکزی) در ویریون آدنوویروس‌ها شناخته شده که در زیر به آن‌ها اشاره شده است:



شکل ۱-۸. ساختمان آدنوویروس‌ها

الف) پروتئین‌های کپسید

۱) پروتئین II: پروتئین هگزون، آنتی‌ژن گروه آدنوویروس، ساختمان ترایمر، آنتی‌ژن مسئول فیکساسیون کمپلمان (CF).

۲) پروتئین III: پروتئین پایه پنتون یا آنتی‌ژن بتا، ساختمان پنتامر، برای سلول‌های کشت بافت سمیت دارد و در نفوذ [2] ویروس نقش دارد.

۳) پروتئین IV: پروتئین فیبر (آنتی‌ژن گاما)، آنتی‌ژن اختصاصی تیپ آدنوویروس، ساختمان ترایمر، نقش در اتصال ویروس، نقش در هم‌آگلوتیناسیون، مسئول خنثی‌سازی (NT) و ممانعت از سنتز پروتئین سلول.

فیبر از سه قسمت مختلف دکمه مانند (knob)، تنه و دم تشکیل شده است. قسمت انتهای کربوکسی دکمه، مسئول اتصال به گیرنده سلولی است.

1. Terminal protein
2. Penetration

فصل

۹

پاپیلوماویریده

(Papillomaviridae)

جدول ۱-۹. شناسنامه پاپیلوماویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دورشته‌ای حلقوی (CCCDNA)	قطر ویریون: ۵۵ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای ژنوم مینی کروموزومی	کپسید: تقارن ۲۰ وجهی، متشکل از ۷۲ کپسومر
مکانیسم تکثیر: Bidirectional Replication و Rolling circle	انولوپ: ندارد
ویژگی تکثیر: تکثیر در دو فازVegetative Replication و Plasmid Replication	ویژگی ویریون: حاوی هیستون‌های سلولی در همراهی با DNA ویروسی

مقدمه

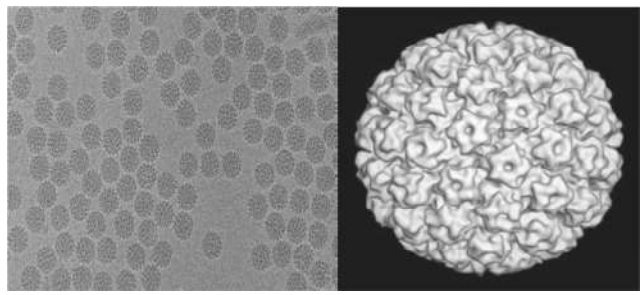
آن‌چه قبلاً به‌عنوان خانواده پاپواویریده مطرح شده بود، امروزه به دو خانواده به نام‌های پاپیلوماویریده و پولیوماویریده تقسیم شده است. این ویروس‌ها در میزبان‌های مختلف می‌توانند سبب عفونت‌های سیتولیتیک، مزمن، پایدار و ترانسفورم‌کننده شوند. ویروس‌های خانواده پاپیلوماویریده موجب زگیل شده و با سرطان گردن رحم در انسان مرتبط می‌باشند. این ویروس‌ها ژنوتیپ‌های زیادی دارند.

طبقه‌بندی خانواده پاپیلوماویریده

خانواده‌ی پاپیلوماویریده یک خانواده‌ی بزرگ ویروسی است که قبلاً همراه با خانواده‌ی پولیوما ویریده، جزء خانواده‌ی پاپوا ویریده، طبقه‌بندی می‌شدند. پاپیلوما ویروس‌ها دارای تنوع زیادی بوده و تاکنون بیش از ۱۰۰ تیپ از پاپیلوما ویروس‌های انسانی (HPV) شناخته شده است. این ویروس‌ها به ۵۳ جنس تقسیم‌بندی می‌شوند که در ۵ جنس آن‌ها، ویروس بیماری‌زای انسان وجود دارد. جنس‌های آلفا، بتا، گاما، موپا و نوپای پاپیلوما ویروس، انسان را آلوده می‌کنند. HPVها براساس تشابه توالی DNA به ۱۶ گروه (A-P) تقسیم می‌شوند و تشابه DNA در تیپ‌های مختلف کم‌تر از ۵۰ درصد می‌باشد. همچنین می‌توان این ویروس‌ها را براساس بافت هدف به نوع پوستی و نوع مخاطی دسته‌بندی کرد.

خصوصیات ساختمانی

پاپیلوما ویروس‌ها، ویروس‌هایی کوچک، بدون انولوپ و با تقارن بیست وجهی هستند که اندازه‌ی آن‌ها بین ۵۰ تا ۵۵ نانومتر است. کپسید از ۷۲ کپسومر تشکیل شده و کپسومر آن به شکل پنتامر است و متشکل از پروتئین L_1 (پروتئین اصلی کپسید) می‌باشد (شکل ۱-۹).

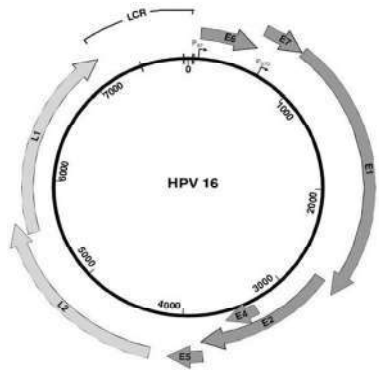


شکل ۱-۹. ویریون پاپیلوماویروس. تصویر سه بعدی ویروس حاصل از میکروسکوپ کرایوالکترون (شکل سمت راست). تصویرمیکروسکوپ الکترونی از ویروس پاپیلوم گاوی تیپ ۱ (شکل سمت چپ).

در مجموع کپسید متشکل از ۳۶۰ مولکول منومر L1 و ۱۲ مولکول پروتئین L2 (حدود $\frac{۱}{۳۰}$ فراوانی L1) می‌باشد. چگالی شناوری ذرات ویروس پاپیلوما در سزیم کلراید ۱/۳۴gr/ml است.

ژنوم ویروس

ژنوم پاپیلوما ویروس‌ها DNA دو رشته‌ای حلقوی بوده که از دو انتها به صورت کوالان به هم متصل شده است (شکل ۲-۹). اندازه‌ی ژنوم آن تقریباً ۸kb می‌باشد و مشابه ژنوم پولیوما ویروس‌ها، ژنوم این ویروس نیز همراه با هیستون سلولی به شکل یک مینی کروموزوم درمی‌آید.



شکل۲-۹. ژنوم پاپیلوماویروس انسانی تیپ ۱۶

برخلاف پولیوما ویروس‌ها که هر دو رشته‌ی DNA آن‌ها کدکننده است (ژن‌های اولیه از روی یک رشته و ژن‌های تأخیری از روی رشته‌ی دیگری کد می‌شوند)، تمام ژن‌های پاپیلوما ویروس‌ها بر روی یک رشته ژنوم (رشته‌ی مثبت) قرار دارند؛ به عبارت دیگر یک رشته DNA کدکننده است و تمام ORFهای پاپیلوماویروس‌ها روی یک رشته از ژنوم ویروس قرار گرفته‌اند.

فصل

۱۰

پولیوماویریده

(Polyomaviridae)

جدول ۱-۱۰. شناسنامه پولیوماویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دورشته‌ای حلقوی (cccDNA)	قطر ویریون: ۴۵ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای ژنوم سوپرکویل (ابر مارپیچ) مینی کروموزوم	ساختار ویریون: فاقد پوشش و دارای نوکلئوکپسید بیست وجهی با ۷۲ کپسومر
مکانیسم تکثیر: Bidirectional Replication و مکانیسم Rolling circle	
ویژگی تکثیر: تکثیر در فاز S چرخه سلولی و نسخه‌برداری ژنوم به‌صورت دو جهته	ویژگی ویریون: حاوی هیستون‌های سلولی در همراهی با DNA ویروسی

مقدمه

تا چندی پیش پاپیلوماویروس‌ها و پولیوماویروس‌ها جزء خانواده پاپوا ویریده طبقه‌بندی می‌شدند ولی امروزه این ویروس‌ها در خانواده‌های متمایز از هم جای گرفته‌اند. اعضاء این خانواده از ویروس‌ها در واقع مدل‌های مناسبی از ویروس‌های تومورزا بوده و انکوپروتئین‌هایی (آنتی‌ژن T بزرگ و کوچک) را کد می‌کنند که می‌توانند با پروتئین‌های متوقف‌کننده تومورزایی (پروتئین‌های آپوپتوزیس) مثل P_{53} ، PRb و PP2A واکنش داده و در نتیجه منجر به افزایش تکثیر سلولی شوند. در ضمن ویروس‌های این خانواده قادر به ایجاد بیماری‌های عصبی و کلیوی می‌باشند.

طبقه‌بندی خانواده پولیوماویریده

همان‌طور که ذکر شد امروزه خانواده پاپواویریده وجود ندارد و خانواده پاپیلوماویریده و پولیوماویریده بصورت جدا از هم طبقه‌بندی می‌شوند. در واقع گستره میزبانی پولیوماویروس‌ها معمولاً بسیار محدود است و یک گونه منفرد می‌تواند دچار عفونت شده که آن آلودگی نیز در انواع خاصی از سلول‌های یک گونه اتفاق می‌افتد.

خانواده پولیوماویریده تنها دارای یک جنس به نام پولیوماویروس است که به اعضای آن در جدول (۲-۱۰) اشاره شده است.

پولیوماویریده (Polyomaviridae)

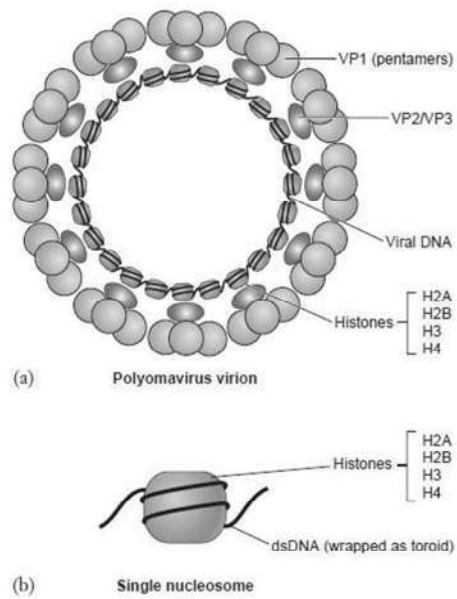
جدول ۲-۱۰. اعضای جنس پولیوماویروس از خانواده پولیوماویریده

میزبان	ویروس
انسان	JCV (JC Virus) BKV (BK Virus)
گوساله	BPyV (Bovine Polyoma Virus)
خرگوش	RKV (Rabbit Kidney Vacuolating Virus)
همستر	HaPyV (Hamster Papovavirus)
موش	MPyV (Mouse Polyoma virus) K Virus
طوطی دم‌دراز	BFDV (Budgerigar Fledgling Disease Virus)
میمون	SV_{40} (Simian Virus $_{40}$) SA_{12} (Simian Agent) LPV (Lymphotrophic Papovavirus)
Rat	Athymic Rat Polyomavirus

در حقیقت ویروس‌های BK، JC و SV_{40} از مهمترین اعضای خانواده فوق محسوب می‌شوند و ژنومشان بسیار به هم نزدیک و شبیه می‌باشد.

خصوصیات ساختمانی

ژنوم این ویروس‌ها دارای DNA دو رشته‌ای حلقوی و مارپیچی می‌باشد که به وسیله کپسیدی با تقارن بیست وجهی و بدون پوشش در بر گرفته شده است و قطر تقریبی آن حدود ۴۵ نانومتر می‌باشد. در حقیقت ۱۰٪ ویریون از DNA و مابقی یعنی ۹۰٪ آن از پروتئین تشکیل شده است. ۵-۳ پروتئین ساختمانی (VP_1، VP_2 و VP_3) پروتئین‌های هیستون سلولی، DNA ویریون پولیوما ویروسی را متراکم می‌سازند (شکل ۱-۱۰).



شکل ۱-۱۰. ساختمان پولیوماویروس‌ها. a- شماتیکی از اجزاء ویریون b- ساختار نوکلئوزوم

فصل

۱۱

هپادناویریده

(Hepadnaviridae)

جدول ۱-۱۱. شناسنامه هپادناویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ویریون
ژنوم: DNA دو رشته‌ای حلقوی ناقص (۳۲۰۰ bp)	قطر ویریون: ۴۲ نانومتر
ساختار ژنوم: دارای توالی‌های مستقیم تکراری DR_1 و DR_2، دارای اجزاء پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید (GRE)، ژنوم دارای چهار ORF (به‌جز در جنس Avihepadna که فاقد ORFX می‌باشد)، دو Enhancer، چهار پروموتر، فاقد ori	ساختار ویریون: دارای نوکلئوکپسید بیست وجهی و پوشش حاوی HBsAg
مکانیسم تکثیر: استفاده از روش رونویسی معکوس و RNA پری ژنومی	ویژگی ویریون: مشاهده به سه فرم ذرات کروی ۲۲ نانومتری، فیلامنتی ۲۲ نانومتری و کروی ۴۲ نانومتری
ویژگی تکثیر: استفاده از پروتئین (TP) به‌عنوان پرایمر تکثیر رشته DNA منفی	

مقدمه

بیماری هپاتیت ویروسی یک بیماری سیستمیک است که به‌طور عمده کبد را گرفتار می‌کند. HAV، HBV و HCV عامل هپاتیت ویروسی می‌باشند. ویروس‌های دیگری نیز شناخته شده‌اند که عامل ایجاد هپاتیت اسپورادیک هستند، مانند ویروس تب زرد، سیتومگالوویروس، ویروس اپشتاین‌بار، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس سرخجه و بعضی از انتروویروس‌ها.

ویروس هپاتیت B عامل هپاتیت سرمی است و به عنوان هپادناویروس طبقه‌بندی شده است. ویروس هپاتیت B باعث ایجاد عفونت‌های مزمن به خصوص در نوزادان آلوده می‌شود و عامل عمده‌ای در ایجاد بیماری‌های کبد و از جمله سرطان کبد، در انسان می‌باشد.

طبقه‌بندی خانواده هپادناویریده

خانواده هپادناویریده شامل دو جنس اورتو هپادناویروس و آوی هپادناویروس می‌باشد. حداکثر تفاوت توالی‌ها در جنس اورتوهپادناویروس حدود ۳۵ درصد و در جنس آوی هپادنا ویروس ۲۵ درصد است. ویروس‌های هپاتیت B انسانی[1]، هپاتیت

1. HBV

بخش سوم

ویروس‌های دارای ژنوم RNA پلاریته مثبت

آناهید گستر خلیلی
آناهید گستر خلیلی

فصل

۱۲

پیکورناویریده

(Picornaviridae)

جدول ۱-۱۲. شناسنامه پیکورناویریده

خصوصیات ژنوم	خصوصیات ساختمان
ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای پلاریته مثبت (+ssRNA) بدون قطعه	قطر ویریون: ۳۰ نانومتر
ویژگی ژنوم: دارای Vpg در انتهای ′۵ و دم پلی A در انتهای ′۳	ساختار ویریون: کپسید دارای تقارن بیست وجهی و فاقد پوشش
تعداد ORF: ۱ عدد	تعداد پروتومر: ۶۰ عدد
ویژگی رونویسی: فقدان وجود mRNA تحت ژنومی	پروتئین‌های ساختمانی: ۴ عدد (VP1 تا VP4) (جنس پاراکو و
ویژگی ترجمه: وجود توالی IRES حفاظت شده در انتهای ′۵ ژنوم	هپاتوویروس فاقد VP2 و VP4)

مقدمه‌ای بر پیکورناویروس‌ها

پیکورناویروس‌ها همان‌گونه که از نامشان مشخص است ویروس‌هایی کوچک هستند و دارای ژنوم RNA با پلاریته مثبت می‌باشند. ویروس بیماری پا و دهان در چهارپایان (FMDV)[1] در خانواده پیکورناویریده قرار دارد و اولین ویروس شناخته شده حیوانی است که توسط Lofler و Frosch معرفی و شناسایی گردید. پیکورناویروس‌ها دارای نقش مهمی در زمینه کشفیات علم ویروس‌شناسی و پیشرفت علم مذکور هستند. روش Plaque Assay جهت تعیین تیتر ویروس‌ها، شناسایی آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروسی (RdRP)، فرآیند تجزیه پروتئولیتیکی پروتئین‌های ویروسی و شناسایی مکانیسم IRES، از جمله کشفیات ویروس‌شناسی بود که برای اولین بار در اعضای این خانواده ویروسی مورد بررسی قرار گرفت.

طبقه‌بندی

خانواده پیکورنا ویریده در راسته پیکورناوایرال قرار دارد. این ویروس‌ها در گروه IV طبقه‌بندی بالتیمور قرار دارند (+SSRNA). براساس آخرین طبقه‌بندی کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV) این خانواده دارای ۳۴ جنس به شرح زیر می‌باشد:

۱. Aphtovirus: چهار گونه در این جنس قرار می‌گیرند. ویروس‌های مربوط به رینیت اسب B و گاو و ویروس تب برفکی (FMDV) که عامل بیماری پا و دهان در چهارپایان است در این جنس قرار دارند. FMDV دارای بزرگ‌ترین ژنوم در بین پیکورناویروس‌ها است.

1. Foot and Mouth Disease Virus

فصل

۱۳

کالیسی ویریده

(Calciviridae)

جدول ۱-۱۳. شناسنامه کالیسی ویریده

ویژگی‌های ژنوم	ویژگی‌های ساختمان
ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای مثبت (+ssRNA) بدون قطعه ساختار ژنوم: دارای Vpg درانتهای ´۵ (مشابه پیکورناویروس‌ها) همچنین دارای دم پلی A در انتهای ´۳ ویژگی تکثیر وپروتئین‌سازی: تولیدپلی‌پروتئین	قطر ویریون: ۴۰-۲۷ نانومتر ساختار ویریون: تقارن بیست وجهی، بدون پوشش، دارای فرورفتگی‌های فنجانی شکل سطحی پروتئین‌ها: ۷ پروتئین غیرساختمانی و ۳ پروتئین ساختمانی تعدادکپسومر: ۹۰

مقدمه‌ای برکالیسی ویروس‌ها

خانواده کالیسی ویریده شامل ویروس‌های کوچک (۴۰-۲۷nm) بوده که دارای ژنوم RNA تک‌رشته‌ای با پلاریته مثبت هستند. نورویروس‌ها به‌عنوان یک جنس مهم این خانواده ویروسی مطرح هستند و عامل اصلی گاستروآنتریت اپیدمی غیرباکتریایی می‌باشند. این ویروس‌ها به pH پایین، اتر ۲۰ درصد و دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه مقاوم هستند. ویروس نورواک (نورویروس) نسبت به پولیوویروس تیپ ۱ و روتاویروس‌ها به کلر مقاوم‌تر است.

طبقه‌بندی خانواده کالیسی ویریده

جنس	اعضاء		میزبان	راه انتقال	بیماری
وزی ویروس (Vesi Virus)	اگزانتم وزیکولار خوکی	(VESV) Swine Vesicolar exantnoma	خوک	دهانی، تماس	لزیون روی پوزه و پا
	سان میگل شیر دریایی	(SMSLV)San muiguelsea lion	شیردریایی		
	کالسی ویروس گربه	(FCV) Feline colcivirus	گربه	تماس	رینیت، پنومونی، تب

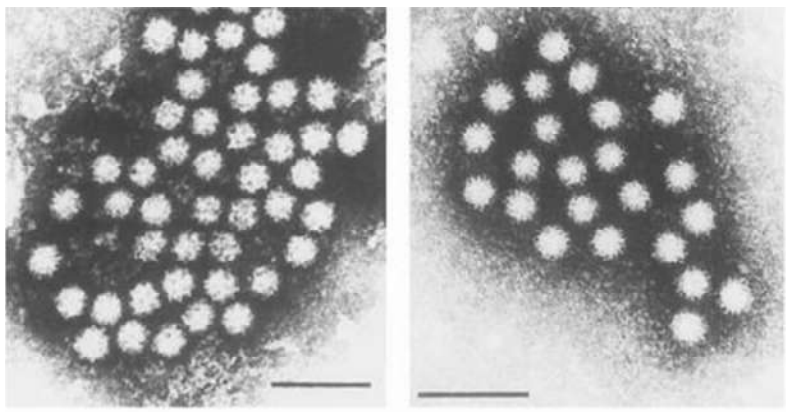
جنس	اعضاء		میزبان	راه انتقال	بیماری
لاگوویروس (Lago virus)	بیماری هموراژیک خرگوش	(RHdV)Rabbit hemoragic disease	خرگوش	آب، مدفوعی- دهانی	هموراژی
	نوروالک	(NV) Nor walk	انسان	آب، مدفوعی، دهانی	گاستروانتریت اپیدمیک
نورو ویروس (Novo virus)	ساتستون	Soothamton			
ساپور ویروس (Sapporo virus)	ویروس شبه- ساپورو	(SV) Sopporo-like virus	انسان	آب، مدفوعی- دهانی	گاستروانتریت اپیدمیک
	ساپورو ۸۲	(Sa/82) Sapporo/82	انسان	آب، مدفوعی- دهانی	گاستروانتریت اپیدمیک
	منچستر	Manchester	انسان	آب، مدفوعی- دهانی	گاستروانتریت اپیدمیک
	پارک ویل	(PV) parkvil	انسان	آب، مدفوعی- دهانی	گاستروانتریت اپیدمیک

خصوصیات ساختمانی

ویریون کالیسی ویروس دارای تقارن بیست وجهی است. در ساختمان این ویروس ۹۰ کپسومر مشاهده می‌شود که ۳۲ حفره بزرگ شبه فنجان را در موقعیت محور تقارن ۵ تایی و ۳ تایی به وجود می‌آورند. پروتئین اصلی کپسید VP1 نام دارد.

دو دومین در VP1 شناسایی شده است. دومین پوسته (S) که بخش داخلی کپسید را شکل می‌دهد و RNA ویروس را احاطه می‌کند و سبب شکل‌گیری ساختار بیست وجهی می‌گردد. لازم به ذکر است که توالی دومین S در بین انواع نورووویروس‌ها حفاظت شده است. دومین دیگر، P نام دارد که بیرون زدگی‌هایی را ایجاد می‌کند و دور از RNA ویروسی می‌باشد. پروتئین ساختاری VP1 به‌صورت ۹۰ دایمر (۱۸۰ عدد) کپسید ویروس را سازماندهی می‌کند و پروتئین VP2 (۲ عدد) نیز در ساختار ویروس وجود دارد.

کالیسی ویروس‌ها مانند پیکورناویروس‌ها فاقد پوشش لیپیدی هستند وکمی از پیکورناویروس‌ها بزرگتر می‌باشند (شکل ۱-۱۳). این ویروس‌ها در شرایط اسیدی (pH حدود ۳) به مدت ۳ ساعت پایدار هستند و مقاومت خوبی در شرایط محیطی دارند.



شکل ۱-۱۳. تصویرمیکروسکوپ الکترونی ازکالیسی ویروس‌های موجود در مدفوع

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامـــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگـــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE
DOWNLOAD

www.agkins.com

جامــع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

بانک سوالات

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

الگــوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

کتاب‌های کارشناسی ارشد مجموعه علوم آزمایشگاهی (۳) گروه تألیفی دکتر خلیلی

بیوشیمی | ایمنی‌شناسی | انگل‌شناسی | باکتری‌شناسی | قارچ‌شناسی | سلولی مولکولی | ویروس‌شناسی



بانک سوالات
جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده



جامــع
حاوی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع



الگــوریتم
چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم برای کنکور براساس منابع

مجموعه کتاب‌های زبان انگلیسی گروه تألیفی دکتر خلیلی



دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

FREE DOWNLOAD

www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی

آناهید گستر خلیلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	فسا (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
ارومیه (آقای دکتر آرمیون)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
اصفهان (آقای نصری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	کاشان (خانم صادق‌پور)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۶
بوشهر (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کردستان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	کرمان (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	کهکیلویه (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	گلستان (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴
خرم‌آباد (خانم میر)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	گیلان (آقای وحیدی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
ساری (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴
سمنان (آقای دکتر سلمانی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	همدان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	یزد (خانم مهندس آزاد)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳

بانک کتاب ناهید

«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین



www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران – خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران
پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱
تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱