

اصول طب داخلی هاریسون



بیماری‌های عفونی

(ویروس، تک‌یاخته، ایدز، کرم)

## بخش ۱۱ بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی

۱۰	ویروس‌شناسی پزشکی	فصل ۱۸۵
۲۸	دارودرمانی ضد ویروسی، به غیر از داروهای ضد رتروویروسی	فصل ۱۸۶

## بخش ۱۲ عفونت‌های ناشی از DNA ویروس‌ها

۵۶	عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس	فصل ۱۸۷
۷۴	عفونت‌های ویروس واریسلا-زومستر	فصل ۱۸۸
۸۱	عفونت‌های ویروسی اپشتاین بار منونوکلئوز عفونی	فصل ۱۸۹
۸۸	سیتومگالوویروس و هرپس ویروس انواع ۶، ۷ و ۸	فصل ۱۹۰
۹۷	مولوسکوم کوتناژیوزوم و سایر پاکس ویروس‌ها	فصل ۱۹۱
۹۹	عفونت‌های پاروویروس	فصل ۱۹۲
۱۰۴	عفونت‌های پاپیلوماویروس انسانی	فصل ۱۹۳

## بخش ۱۳ عفونت ناشی از ویروس‌های تنفسی DNA دار و RNA دار

۱۱۸	عفونت‌های تنفسی ویروسی شایع	فصل ۱۹۴
۱۳۲	آنفلوآنزا	فصل ۱۹۵

## بخش ۱۴ عفونت‌های ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی و سایر رتروویروس‌های انسانی

۱۴۶	رتروویروس‌های انسانی	فصل ۱۹۶
۱۵۶	بیماری ناشی از ویروس انسانی: ایدز و اختلالات وابسته	فصل ۱۹۷

## بخش ۱۵ عفونت‌های ناشی از RNA ویروس‌ها

۲۸۶	گاستروانتریت‌های ویروسی	فصل ۱۹۸
۲۹۵	عفونت‌های اترروویروس‌ها، پارکوویروس‌ها رتروویروس‌ها	فصل ۱۹۹
۳۰۶	سرخک (رویشولا)	فصل ۲۰۰
۳۱۴	سرخچه (سرخک آلمانی)	فصل ۲۰۱
۳۲۰	اوربون	فصل ۲۰۲

۳۲۶ .....	هاری و دیگر عفونت‌های رابدو ویروسی	فصل ۲۰۳
۳۳۵ .....	عفونت‌های ویروسی منتقل شونده بندپایان و جوندگان	فصل ۲۰۴
۳۶۹ .....	عفونت‌های ابولا ویروس و ویروس	فصل ۲۰۵

**بخش ۱۶ عفونت‌های قارچی**

۳۸۰ .....	تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی	فصل ۲۰۶
۳۸۶ .....	هیستوپلاسموزیس	فصل ۲۰۷
۳۹۲ .....	کوکسیدیوئید و مایکوزیس	فصل ۲۰۸
۳۹۸ .....	بلاستوما میکوزیس	فصل ۲۰۹
۴۰۳ .....	کریپتوکوکوزیس	فصل ۲۱۰
۴۰۸ .....	کاندیدایازیس	فصل ۲۱۱
۴۱۴ .....	آسپرژیلوزیس	فصل ۲۱۲
۴۲۵ .....	موکورمایکوزیس	فصل ۲۱۳
۴۳۳ .....	مایکوزهای سطحی و مایکوزهای سیستمیک کمتر شایع	فصل ۲۱۴
۴۴۴ .....	عفونت پنوموسیستیس	فصل ۲۱۵

**بخش ۱۷ عفونت‌های تک یاخته‌ای و کرمی: ملاحظات عمومی**

۴۵۴ .....	مقدمه‌ای بر عفونت‌های انگلی	فصل ۲۱۶
۴۶۱ .....	داروهای مورد استفاده در عفونت‌های انگلی	فصل ۲۱۷

**بخش ۱۸ عفونت‌های پروتوزوایی**

۴۸۲ .....	آمییباز و عفونت با آزاد-زی	فصل ۲۱۸
۴۹۳ .....	مالاریا	فصل ۲۱۹
۵۲۱ .....	بابزیوز	فصل ۲۲۰
۵۲۷ .....	لیشمانیوزیس	فصل ۲۲۱
۵۳۹ .....	بیماری شاگاس و تریپانوزومیازیس آفریقایی	فصل ۲۲۲
۵۵۳ .....	عفونت‌های توکسوپلاسمایی	فصل ۲۲۳
۵۶۶ .....	عفونت‌های تک یاخته‌ای روده و تریکومونیاژیس	فصل ۲۲۴

**بخش ۱۹ عفونت‌های ناشی از کرم**

۵۷۸ .....	مقدمه‌ای بر عفونت‌های ناشی از کرم	فصل ۲۲۵
۵۸۰ .....	تریشینلوز و عفونت با سایر نماتودهای بافتی	فصل ۲۲۶
۵۸۷ .....	عفونت با نماتودهای روده‌ای	فصل ۲۲۷
۵۹۵ .....	فیلاریاز و عفونت‌های مشابه	فصل ۲۲۸
۶۰۷ .....	شیستوزومیاز و سایر عفونت‌های تر ماتودها	فصل ۲۲۹
۶۱۸ .....	عفونت‌های سستودی	فصل ۲۳۰

۶۲۹ ..... نمایه

پاتوژن‌های ویروسی همچنان در دوره‌های زمانی مختلف با بروز اپیدمی‌های شدید باعث اختلال در کیفیت و کمیت زندگی انسان‌ها می‌شوند. این پاتوژن‌ها با دخالت در عملکرد سیستم ایمنی میزبان از راه‌های مختلف منجر به ویرمی‌های خطرناک توأم با عوارض غیر قابل بازگشت می‌شوند.

کاهش شناخت سلول‌های سایتوتوکسیک T CELL روی سلول‌های آلوده به ویروس EBV جلوگیری از لیز سلول‌های آلوده به ویروس HSV توسط سیستم کمپلمان و دخالت در عملکرد INF توسط ویروس‌های گروه آنفلونزا از جمله موارد فوق هستند. ویروس‌هایی نظیر ویروس دانه‌ک‌ت‌ب و دردهای فوق‌العاده شدید ایجاد می‌کنند و از طریق نیش حشرات منتقل می‌شوند، اپیدمی‌های اخیر ویروس ZIKA که عوارض جبران‌ناپذیری روی جنین در مادران باردار ایجاد می‌کنند همگی اهمیت شناخت عوامل ویروسی را بر ما آشکار می‌سازد. از طرف دیگر با افزایش طول عمر و مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی، درصد بروز اپیدمی‌های ویرال و فعالیت مجدد این ارگانیزم‌ها را در سنین بالا ملاحظه می‌کنیم. مصرف بالای داروهای آنتی‌ویرال و افزایش میزان مقاومت ویروس‌ها به این داروها، لزوم شناخت نحوه عملکرد این عوامل میکروبی را بیش از پیش بر ما آشکار می‌سازد.

امید داریم دوستان، دانشجویان و اساتید محترم با مطالعه این ترجمه که در راستای اهداف فوق نگاشته شده است همکاران ما را در انتشارات ارجمند راهنمایی و ارشاد نمایند.

**دکتر شاهین قاسمی**

متخصص بیماری‌های عفونی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران





بخش ۱۱

# بیماری‌های ویروسی: ملاحظات کلی

## ۱۸۵ ویروس‌شناسی پزشکی

Fred Wang, Elliott Kieff

### تعریف ویروس

ویروس‌ها انگل‌های داخل سلولی اجباری هستند. آنها از یک ماده ژنتیکی (ژنوم) DNA یا RNA که توسط پروتئین احاطه شده، تشکیل شده‌اند. برخی از ویروس‌ها دارای یک پوشش خارجی لیوپروتئینی هم هستند. ویروس‌ها تنها در داخل سلول می‌توانند همانندسازی کنند زیرا اسید نوکلئیک آنها بسیاری از آنزیم‌های لازم برای متابولیسم پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، یا چربی‌ها یا تولید فسفات‌های پرانرژی را رمزگذاری نمی‌کند. معمولاً اسیدهای نوکلئیک ویروسی، RNA پیامبر (mRNA) و پروتئین‌های مورد نیاز برای همانندسازی، بسته‌بندی و آزاد کردن ویروس نسل جدید را از سلول‌های آلوده رمزگذاری می‌کنند.

ویروس‌ها یا ویروئیدها، ویریون‌ها و پریون‌ها متفاوتند. ویروسوئیدها<sup>۱</sup> اسیدهای نوکلئیکی هستند که به سلول‌ها و ویروس‌های کمک‌کننده<sup>۲</sup> برای بسته‌بندی اسیدهای نوکلئیک به صورت ذرات شبه ویروسی، وابسته هستند. ویروئیدها<sup>۳</sup> مولکول‌های ساده کوچک RNA، بدون پوشش، مدور و غالباً دورشته‌ای هستند که به نظر می‌رسد محدود به گیاهان باشند. آنها سلول به سلول منتشر شده و به وسیله RNA پلیمراز II همانندسازی می‌گردند. پریون‌ها<sup>۴</sup> (فصل ۴۳-۴۴) مولکول‌های پروتئینی غیرطبیعی هستند که منتشر شده و با تغییراتی در ساختمان پروتئین طبیعی سلول سبب بیماری می‌شوند. پریون‌ها سبب بیماری‌های دژنراتیو عصبی مانند بیماری کروتز فلت - ژاکوب<sup>۵</sup>، بیماری گریستن - اشتراوسلر<sup>۶</sup>، کورو<sup>۷</sup> و انسفالوپاتی اسفنجی انسانی یا گاوی (بیماری جنون گاوی) می‌شوند.

### ساختمان ویروسی

ژنوم ویروس‌ها می‌تواند به صورت DNA تک رشته‌ای یا دورشته‌ای، RNA تک رشته‌ای یا دورشته‌ای، RNA آنتی‌سنس<sup>۸</sup> تک رشته‌ای یا سگمنتال، یا RNA قطعه‌ای دورشته‌ای ظاهر گردند. اسیدهای نوکلئیک ویروس‌ها ممکن است تنها چند عدد یا صدها ژن را رمزگذاری کنند. ژنوم‌های RNA سنس می‌توانند مستقیماً به پروتئین ترجمه شوند، در

حالی که ژنوم‌های RNA آنتی‌سنس باید به صورت RNA قابل ترجمه کپی شوند. ژنوم‌های سنس و آنتی‌سنس به ترتیب تحت عنوان ژنوم‌های زنجیره مثبت و زنجیره منفی نیز نامیده می‌شوند. اسید نوکلئیک ویروس معمولاً در هسته همراه با یک یا چند نوکلئوپروتئینی که توسط ویروس رمزگذاری شده است، قرار دارد. اسید نوکلئیک ویروسی و نوکلئوپروتئین‌ها تقریباً همیشه در یک پوشش پروتئینی به نام کپسید<sup>۹</sup> قرار می‌گیرد. به دلیل ترکیب ژنتیکی محدود ویروس‌ها، کپسید آنها معمولاً از مولتی‌مرهای کپسومرهای مشابه هم تشکیل شده است، در عوض کپسومرها از یک یا چند پروتئین تشکیل شده‌اند. کپسیدها تقارن مارپیچی یا بیست وجهی دارند. ساختمان‌های بیست وجهی تقریباً شبیه کره هستند ولی دارای تقارن دو، سه و پنج محوری می‌باشند. در حالی که ساختمان‌های مارپیچی نقطه تقارن دو محوری دارند، اسید نوکلئیک، نوکلئوپروتئین‌ها و کپسید، روی هم، نوکلئوکپسید نامیده می‌شود.

بسیاری از ویروس‌ها از یک هسته اسید نوکلئیکی و یک کپسید تشکیل شده‌اند. در این ویروس‌ها سطح خارجی کپسید، واسطه اتصال با غشاء پلاسمایی سلول‌های غیرآلوده است. سایر ویروس‌ها پیچیده‌ترند و پوشش خارجی فسفولیپیدی، کلاسترولی، گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی دارند که از غشاهای سلول آلوده شده مشتق می‌گردد. قسمتی از غشای سلول آلوده که پوشش ویروس را تشکیل می‌دهد، معمولاً توسط ویروس اصلاح و تعدیل می‌گردد. هسته سلول، رتیکولوم اندوپلاسمیک، گلژی یا غشاهای پلاسمایی که قسمتی از ماتریکس و پروتئین‌های پوششی ویروس می‌شوند، ممکن است فضای بین نوکلئوکپسید و پوشش خارجی ویروس را پر کنند.

معمولاً ویروس‌های پوشش‌دار به حلال‌های لیپیدی یا ضدعفونی‌کننده‌ها که می‌توانند پوشش را از بین ببرند، حساسند، در حالی که ویروس‌هایی که فقط نوکلئوکپسید پروتئینی دارند، تا حدی نسبت به ضدعفونی‌کننده‌ها مقاوم‌اند، شکلی کلی یک ویروس هرپس پیچیده و بزرگ در شکل ۱-۱۸۵ نشان داده شده

1. Virusoids
2. helper viruses
3. Viroids
4. Prions
5. Creutzfeldt- Jakob
6. Gerstmann- Strausster
7. Kuru
- 8- به رشته DNA که به عنوان الگو برای سنتز RNA قرار می‌گیرد، رشته آنتی‌سنس (رشته غیر کدکننده) و به رشته مقابل آن در مولکول DNA، رشته سنس (رشته کدکننده) گفته می‌شود (م).
9. Capsid

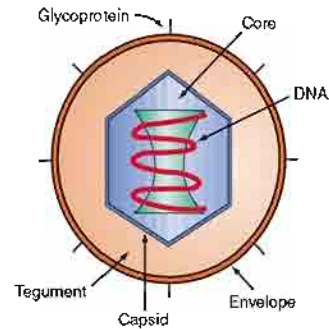
## عفونت در محیط آزمایشگاه

### ■ مراحل عفونت ویروسی سلول‌ها در محیط کشت

**تقابل‌های ویروس در سطح سلول و ورود به سلول**  
 همه ویروس‌ها برای رسیدن اسید نوکلئیک‌شان به سیتوپلاسم یا نوکلئوپلاسم سلول باید از سد غشاهای پلازما و سیتوپلاسمی سلول عبور کنند. عفونت اغلب با تقابلات الکترواستاتیک یا هیدروفوبیک ضعیف با سطح سلول آغاز می‌شود. اتصال قوی‌تر و اختصاصی‌تر بعدی به غشاء پلاسمایی سلول، پروتئین، کربوهیدرات، گلیکولیپید، هپاران سولفات پروتئوگلیکان یا اسید سیالیک را قادر می‌سازد تا یک اتصال پایدار را با «گیرنده» اختصاصی سطح سلول میزبان برقرار کنند. این گیرنده سبب اتصال به غشای پلاسمای سلول می‌شود (شکل ۱-۱۱۶). غالباً این اتصال از طریق گیرنده‌ها، به کمک پروتئین‌های سطحی دیگری به نام کورسپتور تقویت می‌شوند. گیرنده‌ها و کورسپتورها، مشخصه‌های مهمی در انتخاب سلول و گونه میزبان توسط ویروس بیماری‌زا می‌باشند؛ مثلاً گلیکوپروتئین در پوشش HIV به پروتئین سطحی CD4 در سلول T اتصال یافته و سپس یک گیرنده کموکاینی که کورسپتور قطعی این ویروس می‌باشد، درگیر می‌شود و سبب ورود به داخل سیتوپلاسم سلول می‌شود. گلیکوپروتئین gp350 ویروس EBV به گیرنده CD21 روی لنفوسیت B متصل شده و بعد مولکول MHC کلاس II به عنوان یک کورسپتور و یک اینتگرین وارد عمل شده و ورود نهایی به سلول رخ می‌دهد.

ویروس‌ها روش‌های مختلفی را برای ورود به سلول‌ها به کار می‌برند. ویروس آنفلوانزا یک هم‌گلوٲینین روی غشاء خارجی دارد که در مجاری تنفسی به اسید سیالیک که روی غشاء پلاسمایی سلول تنفسی قرار دارد متصل می‌شود. هم‌گلوٲینین واسطه جذب سطحی به غشاء سلول، تجمع رسپتوری و اندوسیتوز ویروس می‌باشد. همچنان که PH در اندوزوم‌های غشاء سلولی کاهش می‌یابد، تغییراتی در شکل هم‌گلوٲینین آنفلوانزا، سبب می‌شود ماریچ‌های آب‌گریز (که در ابتدا در قاعده هم‌گلوٲینین قرار دارد) گسترش یافته و با غشاء اندوزوم اثر متقابل پیدا کرده و با آن جوش بخورند و در نتیجه ژنوم ویروس وارد سیتوپلاسم سلول شود. پروتئین M2 غشایی در ویروس آنفلوانزا، نقش کلیدی را کاهش PH اندوزوم و اجازه ورود ویروس و الحاق غشاء سلولی دارد.

ویروس‌های بدون پوشش (مانند پاپیلوما ویروس‌های



**شکل ۱-۱۸۵. شکل شماتیکی از یک ویروس هرپس دارای نوکلئوکسپید بیست وجهی. ابعاد تقریبی نوکلئوکسپید و ذرات پوشش‌دار ۱۱۰ و ۱۸۰ نانومتر هستند. کسپید آن از ۱۶۲ کپسومر تشکیل شده است؛ ۱۵۰ کپسومر یا محور تقارن ۶ برابر و ۱۲ کپسومر با محور تقارن ۵۰ برابر.**

است. نمونه‌های اصلی ویروس‌های پاتوژن انسانی در جدول ۱-۱۸۵ آورده شده‌اند. اندازه تقریبی و ساختمان‌های ویروس‌های پاتوژن تبییک انسانی در شکل ۲-۱۸۵ نشان داده شده است.

## طبقه‌بندی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی

همانطوری که از جدول ۱-۱۸۵ و شکل ۲-۱۸۵ برمی‌آید، طبقه‌بندی ویروس‌ها به صورت رده‌ها و خانواده‌ها براساس ترکیب اسید نوکلئیک، اندازه نوکلئوکسپید و تقارن و وجود یا عدم وجود پوشش ویروس می‌باشد. ویروس‌های یک خانواده ساختمان مشابهی دارند و ممکن است از نظر میکروسکوپ الکترونی در ظاهر غیرقابل افتراق باشند. زیرطبقه‌بندی ویروس‌ها به جنس، بستگی به تشابهات آنها در اپیدمیولوژی، اثرات بیولوژی و توالی یک اسید نوکلئیک دارد.

غالب نامگذاری ویروس‌های بیماری‌زای انسانی به اثرات بیماری‌زایی یا شرایط کشف آنها مربوط می‌شود. به علاوه، نام‌های قراردادی گونه‌ها توسط کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها تعیین شده است. این نامگذاری دوگانه می‌تواند باعث ایجاد ابهام شود زمانی که با یکی از نام‌ها به ویروس اشاره می‌شود. مثلاً ویروس واریسالزوستر (VZV) یا هرپس ویروس انسانی ۳ (HHV3).



جدول ۱۸۵-۱. خانواده‌های ویروس‌های بیماری‌زای انسانی			
خانواده	نمونه ویروس‌ها	نوع RNA/ DNA	پوشش چربی
RNA ویروس‌ها			
پیکورناویریده	پولیوویروس کوکساکسی ویروس اکوویروس انتروویروس رینوویروس ویروس هپاتیت A	RNA (+)	ندارد
کالسی ویریده	نوروویروس ویروس هپاتیت E	RNA (+)	ندارد
توگاویریده	ویروس سرخچه ویروس آنسفالیت اسبی شرقی ویروس آنسفالیت اسبی غربی	RNA (+)	دارد
فلاوی ویریده	ویروس تب زرد ویروس دنگو ویروس آنسفالیت سن لوئیس ویروس نیل غربی ویروس زیکا ویروس هپاتیت C ویروس هپاتیت G	RNA (+)	دارد
کروناویریده	کروناویروس a	RNA (+)	دارد
رابدوویریده	ویروس هاری ویروس استوماتیت وزیکولر	RNA (-)	دارد
فیلوویریده	ویروس ماربورگ ویروس ایبولا	RNA (-)	دارد
پارامیکسوویریده	ویروس پاراآنفلوآنزا ویروس سنسیشیا تنفسی ویروس بیماری نیوکاسل ویروس اورین ویروس سرخک	RNA (-)	دارد
اورتومیکسوویریده	ویروس‌های آنفلوآنزای A, B, C	RNA (-)، ۸ قسمت	دارد
بونیاویریده	هانتاویروس ویروس آنسفالیت کالیفرنیا ویروس تب پشه خاکی	RNA (-)، ۳ قسمت مدور	دارد
آرناویریده	ویروس کوریومنژیت لنفوسیتی ویروس تب لاسار ویروس تب هموراژیک آمریکای جنوبی	RNA (-)، ۲ قسمت مدور	دارد

جدول ۱۸۵-۱. خانواده‌های ویروس‌های بیماری‌زای انسانی			
خانواده	نمونه ویروس‌ها	نوع RNA/ DNA	پوشش چربی
رتوویریده	رتوویروس رتوویروس ویروس تب کهنای کلرادو	ds RNA (-)، ۱۰ تا ۱۲ قسمت	دارد
رتروویریده	ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی تیپ I و II ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ I, II	RNA (+)، دو قسمت مشابه	دارد
DNA ویروس‌ها			
هیادناویریدی	ویروس هپاتیت B	ds DNA با قسمت‌های ss	دارد
پاروویریده	پاروویروس B19	ss DNA	ندارد
پاپیلوماویریدی	پاپیلوماویروس انسانی	ds DNA	ندارد
پولیوماویریدی	ویروس JC ویروس BK ویروس پولیومای سلول مرکل		
آدنوویریده	آدنوویروس انسانی	ds RNA	ندارد
هرپس ویریدی	ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ ویروس واریسلا-زوستر c ویروس ایشتاین - باره سیتومگالوویروس هرپس ویروس انسانی ۶ هرپس ویروس انسانی ۷ سارکوم کاپوسی ناشی از هرپس ویروس f	ds DNA	دارد
پاکس ویریدی	ویروس واریولا (آبله) ویروس آرف ویروس مولوسکوم کونتاژیوزوم	ds DNA	دارد

a. از جمله کروناویروس‌ها که سبب سندرم تنفسی حاد شدید (SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) می‌گردد.

b. همچنین با نام هرپس ویروس انسانی (HHV) نوع ۱ و ۲ نامیده می‌شود.

c. HHV-3 نیز نامیده می‌شود.

d. HHV-4 نیز نامیده می‌شود.

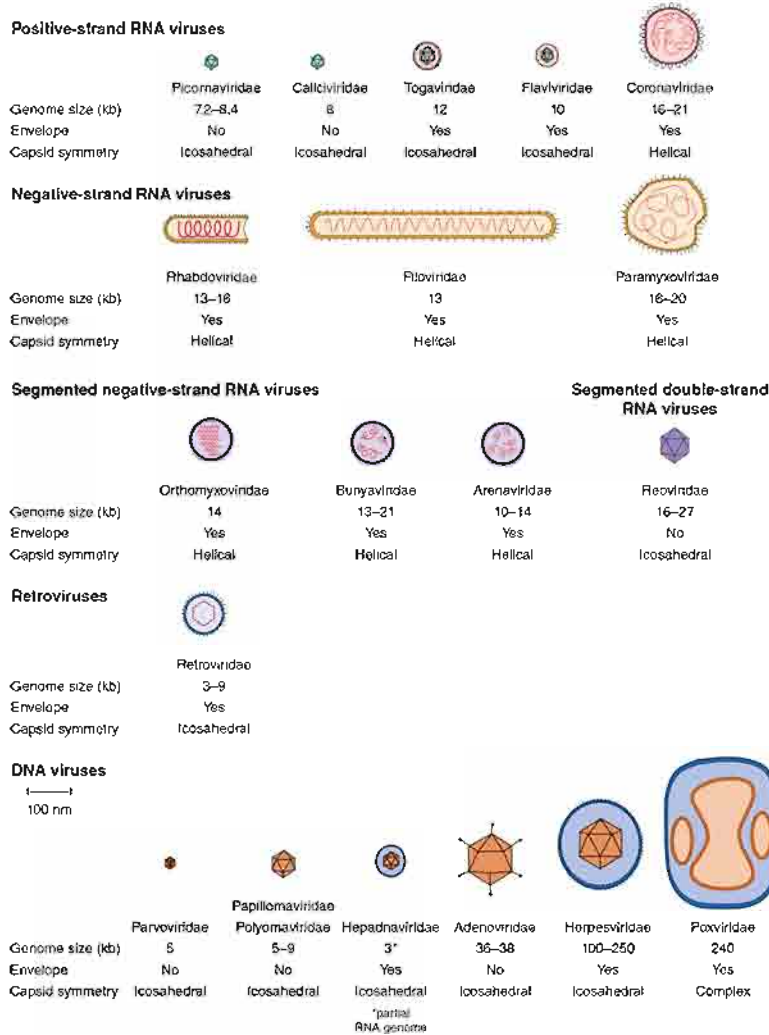
e. HHV-5 نیز نامیده می‌شود.

f. HHV-8 نیز نامیده می‌شود.

رها کردن DNA ویروس به داخل سیتوپلاسم برای آغاز عفونت باشد.

واکنش‌های آب‌گریزی که برای اتصال ویروس به سلول میزبان لازم است، می‌توانند به مهار شیمیایی حساس باشند.

انسانی [HPV] و برخی از ویروس‌های پوشش‌دار به تدریج برای الحاق نسبی با گیرنده‌های غشاء سلولی و ورود به داخل اندوزوم‌ها تکامل یافته‌اند. PH پایین در یک اندوزوم می‌تواند محرک اتصال غشای سلولی یا کپسید به غشای اندوسیتیک و



شکل ۱۸۵.۲. شکل کلی از خانواده‌های ویروس‌های اصلی شامل گونه‌هایی که سبب عفونت انسان می‌شوند، ویروس به واسطه نوع ژنوم دسته‌بندی شده و با مقیاس تقریبی کشیده شده‌اند. ویروس‌های اصلی هر خانواده که باعث بیماری انسان می‌گردند در جدول ۱۸۵.۱ فهرست شده‌اند.

ورود ویروس به سلول جلوگیری می‌کند.

**اظهار و همانندسازی ژن در ویروس پس از پوشش برداری و آزادسازی نوکلئوپروتئین ویروس به داخل سیتوپلاسم، ژنوم ویروس به محلی برای اظهار (بیان) و همانندسازی منتقل می‌گردد. برای تولید نسل عفونت‌زا، ویروس‌ها باید ۱- پروتئین‌های لازم برای همانندسازی اسید نوکلئیک خود و ۲-**

کلیکوپروتئین gp120 ویروس HIV با پروتئین gp41 در سطح ویروس ارتباط دارد. زمانی که gp120 ویروس HIV به CD4 و سپس گیرنده‌های اختصاصی کموکاین متصل می‌شود، تغییرات ساختمانی به gp41 اجازه می‌دهد تا الحاق با غشای سلولی را آغاز نماید. انفوویرتید<sup>۱</sup> (یک داروی ضد ویروس HIV) پپتید کوچکی است که از gp41 درست شده و به آن متصل می‌شود و از تغییر شکلی که برای الحاق ویروس لازم است، جلوگیری می‌کند. برعکس، ماراویروک، با اتصال به گیرنده CCR5 و بنابراین بلوک ارتباط gp120 با CCR5 و پیشگیری از الحاق، از

1. enfuvirtide

می‌شوند. RNA پلی‌مراز ویروس، mRNA و همچنین تمامی طول RNA آنتی‌ژنومیک را رونویسی می‌کند که خود الگوی برای همانندسازی RNA ژنومیک می‌باشد. mRNAها، RNA پلی‌مراز ویروس و عوامل فرعی لازم و نیز پروتئین‌های ساختمانی ویروس را رمزگذاری می‌کنند. بجز ویروس آنفلوانزا، که mRNAها و RNAهای آنتی‌ژنومیک را درون هسته سلول رونویسی می‌کند، RNA ویروس‌های زنجیره منفی تماماً در سیتوپلاسم همانندسازی می‌کنند. همه RNA ویروس‌های زنجیره منفی از جمله ویروس‌های آنفلوانزا، در سیتوپلاسم گردآوری می‌شوند.

**RNA ویروس‌های دو رشته‌ای چند قطعه‌ای** این ویروس‌ها به لحاظ طبقه‌بندی در خانواده رتوویریده قرار می‌گیرند. در این گروه ویروس‌های مهم از نظر پزشکی، روتاویروس‌ها و ویروس تب کهنه‌ای کلرادو هستند. ژنوم رتوویروس‌ها ۱۰ تا ۱۲ قطعه RNA دارد، ذره رتوویروس شامل یک RNA پلی‌مراز پیچیده است. این ویروس‌ها در سیتوپلاسم همانندسازی می‌کنند و سرهم‌بندی می‌شوند.

**DNA ویروس‌ها** ویروس‌های DNA دار مهم از نظر پزشکی شامل پاروویروس‌ها هستند که ژنوم DNA تک رشته‌ای کوچکی دارند و سبب آرتريت گذرا می‌شوند. دسته دیگر پولیوما ویروس‌ها هستند. آنها شامل پولیوما ویروس‌های کوچک‌تر مانند ویروس JC می‌شوند که عامل لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده در بیماران دچار ضعف ایمنی است؛ ویروس BK و پولیوما ویروس سلول مرکل نیز جزء همین خانواده هستند. HPVهای بزرگتر عامل زگیل‌ها و نیز کارسینوم سرویکس، پنیس و دهان هستند. ویروس DNA دار بزرگ بعدی، آدنوویروس‌ها هستند که اغلب سبب بیماری التهابی گذرا در مجاری تنفسی و چشم می‌شوند. هرپس ویروس‌ها شامل هشت ویروس می‌شوند که عامل طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی و بدخیم در انسان هستند. EBV یک علت مهم لنفوم و بیماری هوچکین هم در افراد مبتلا به ضعف ایمنی و هم افراد با کفایت ایمنی است. این ویروس عامل کارسینوم نازوفارنکس در مردم جنوب چین و آفریقای شمالی نیز هست. ویروس سیتومگال (CMV) یک علت مهم عفونت‌های منتقله از راه جفت و اختلال عصبی در نوزادان است. پاکس ویروس‌ها - بزرگترین DNA ویروس‌ها و بزرگترین ویروس‌هایی که انسان را آلوده می‌کنند (به سختی با

پروتئین‌های ساختمانی ضروری برای پوشش اسیدهای نوکلئیک را تولید کنند و ۳- پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را برای تولید نسل ویروس‌ها گرد هم آورند. ویروس‌های مختلف، روش‌ها و ذخایر ژنی متفاوتی برای رسیدن به این اهداف دارند. در اغلب ویروس‌های DNA دار (به جزء پاکس ویروس‌ها)، همانندسازی اسید نوکلئیک و گرد هم آمدن آنها به صورت کمپلکس نوکلئو کسیدی در هسته سلول انجام می‌گیرد. در ویروس‌های RNA دار (غیر از ویروس‌های آنفلوانزا)، رونویسی و همانندسازی RNA و گرد هم آمدن آن قبل از قرار گرفتن در پوشش غشای پلاسمایی سلول در سیتوپلاسم انجام می‌گیرد. بدین منظور، روش‌های همانندسازی DNA و RNA ویروس‌ها و RNA ویروس‌های زنجیره مثبت و زنجیره منفی جداگانه در پایین ارائه و بحث می‌شود. ویروس‌های مهم هر گروه از نظر پزشکی برای توضیح و روشن کردن اهداف مورد استفاده قرار می‌گیرند.

**RNA ویروس‌های با زنجیره مثبت** ویروس‌های RNA دار با زنجیره مثبت مهم از نظر پزشکی شامل پیکورناویروس‌ها، فالوی ویروس‌ها، توگاوویروس‌ها، کالیزی ویروس‌ها و کروناویروس‌ها هستند. ژنوم RNA در ویروس‌های RNA زنجیره مثبت، بدون همراهی آنزیم‌ها به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود. ریپوزوم‌های سلولی. توالی مربوط به ورود در ریپوزوم روی ژنوم ویروس را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند و یک پلی پروتئین به رمز نوشته شده را در ویروس ترجمه می‌کنند. RNA پلی‌مراز ویروسی و سایر پروتئین‌های ویروسی لازم برای همانندسازی، توسط اجزای پروتئازی پلی پروتئین، از این پلی پروتئین شکسته و جدا می‌شوند. سپس RNA آنتی‌ژنومیک از الگوی RNA ژنوم نسخه‌برداری می‌شود. پس از آن ژنوم‌های زنجیره مثبت و mRNAها از RNA آنتی‌ژنومیک توسط RNA پلی‌مراز نسخه‌برداری شده و به پروتئین‌های کسید تبدیل می‌شوند. RNA ژنومیک هنگامی که سلول عفونی نیز می‌شود، در سیتوپلاسم در داخل کسید قرار می‌گیرد.

**RNA ویروس‌های با زنجیره منفی** ویروس‌های زنجیره منفی مهم از نظر پزشکی، رابدوویروس‌ها، فیلوویروس‌ها، پارامیکسوویروس‌ها، آرتومیکسوویروس‌ها و بونیوویروس‌ها هستند. ژنوم ویروس‌های زنجیره منفی غالباً قطعه قطعه است. این ژنوم‌ها همراه با یک RNA پلی‌مراز و یک یا چند پروتئین فرعی پلی‌مراز به داخل سیتوپلاسم آزاد

میکروسکوپ نوری قابل رؤیت‌اند) - عاملی آبله، monkeypox و مولوسکوم کونتاژیوزوم هستند. به استثنای پاکس ویروس‌ها، ژنوم سایر DNA ویروس‌ها وارد هسته سلول شده و توسط RNA پلی‌مراز هسته‌ای II، رونویسی می‌شود.

پس از اتصال گیرنده‌ای و الحاق به غشای پلاسمایی یا غشای وزیکول اندوسیتی، نوکلئوکسپیدهای ویروس هرپس همراه با پوشش پروتئینی به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شوند. این مجموعه در مسیر میکروتوبول‌ها به قطب هسته‌ای منتقل شده و سپس کسپیدها، DNA را به داخل هسته آزاد می‌کنند.

نسخه‌برداری از DNA ویروس و پردازش mRNA هم به پروتئین‌های ویروس و هم پروتئین‌های سلول وابسته است. برای ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، پروتئین پوششی وارد هسته شده، و ژن‌های بسیار زودرس (immediate-early) اولین ژن‌هایی که بلافاصله بعد از عفونت بیان می‌شوند] را فعال می‌کنند. نسخه‌برداری از ژن‌های بسیار زودرس به پروتئین پوششی ویروس و فاکتورهای نسخه‌برداری سلولی نیاز دارد. HSV در نورون‌ها، همانندسازی نمی‌کند یا نهفته می‌شود به دلیل اینکه فاکتورهای سلولی ضروری برای بیان ژن‌های بسیار زودرس ویروس، در سیتوپلاسم نورون‌ها محبوس هستند. گرما، دیگر استرس‌های سلولی می‌توانند سبب ورود این فاکتورهای سلولی به داخل هسته شده، بیان ژن ویروسی را فعال کرده و نسخه‌برداری را آغاز کنند. این واقعیت فاز تأخیری HSV-1 را در نورون‌ها و فعال شدن عفونت نهفته را توضیح می‌دهد.

نسخه‌برداری از ژن‌های بسیار زودرس در آدنوویروس‌ها و هرپس ویروس‌ها سبب بیان پروتئین‌های اولیه لازم جهت همانندسازی DNA ویروس می‌شود. ساختن DNA ویروسی نیازمند بیان شدن ژن تأخیری و تولید اجزای ساختاری ویروس است. HPVها، پولیوماویروس‌ها و پاروویروس‌ها به فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری که توسط ژنوم ویروس برای نسخه‌برداری ژن اولیه کدگذاری شده‌اند، نیاز ندارند. اما در عوض، ژن‌های اولیه آنها دارای عناصر تصحیح‌کننده بالارونده هستند که به فاکتورهای نسخه‌برداری سلولی متصل می‌شوند. ژن‌های اولیه پروتئین‌هایی را رمزگذاری می‌کنند که برای ساختن DNA ویروسی و به جریان انداختن نسخه‌برداری از ژن تأخیری، لازم هستند. ژن‌های تأخیری DNA ویروس، پروتئین‌های ساختمانی لازم برای سرهم‌بندی و خروج ویروس از سلول عفونی را، رمزگذاری می‌کنند. نسخه‌برداری ژن تأخیری به طور مداوم به همانندسازی DNA وابسته است. بنابراین

مهارکننده‌های همانندسازی DNA، نسخه‌برداری ژن تأخیری را هم متوقف می‌کنند.

هر خانواده DNA ویروس، برای همانندسازی DNA خود روش منحصر به فردی دارد. DNAهای آدنوویروس و هرپس ویروس در ویریون به صورت خطی هستند. DNA آدنوویروس در سلول‌های آلوده، خطی باقی می‌ماند و با استفاده از یک مجموعه آغازگر پروتئین - DNA به صورت خطی همانندسازی می‌کند. برعکس، DNA هرپس ویروس در داخل سلول آلوده حالت مدور دارد و ژنوم ویروس از طریق مکانیسم «دایره دوار» به صورت خطی همانندسازی می‌کند. ژنوم‌های تمام قید DNA، در داخل ویروس شکسته و بسته‌بندی می‌شوند. هرپس ویروس‌ها، یک DNA پلی‌مراز و حداقل شش پروتئین ویروسی مورد نیاز برای همانندسازی DNA ویروسی را رمزگذاری می‌کنند. آسیکلوویر و گان‌سیکلوویر هنگامی که فسفریله هستند و به واسطه پلی‌مراز ویروسی به DNA ملحق می‌شوند، از ساخت DNA ویروسی جلوگیری می‌کنند. هرپس ویروس‌ها همچنین آنزیم‌هایی را که ذخیره پیش‌سازهای دی‌اکسی نوکلئوتید تری‌فسفات‌ها را بالا می‌برند، رمزگذاری می‌کنند. DNA در HPV و پولیوماویروس، هم در خود ویروس و هم در سلول‌های آلوده حلقوی است. این ژنوم‌ها به کمک آنزیم‌های سلولی همانندسازی DNA، تکثیر شده و در طول همانندسازی و بسته‌بندی حلقوی باقی می‌مانند. پروتئین‌های اولیه در HPV و پولیوماویروس برای همانندسازی DNA هم در فاز تأخیری و هم فاز تکثیری ویروس لازم هستند. پروتئین‌های اولیه، سلول‌ها را در چرخه نگه می‌دارند و همانندسازی DNA ویروس را تسهیل می‌کنند.

پاروویروس‌ها، ژنوم DNA تک رشته‌ای منفی داشته و کوچکترین DNA ویروس هستند. ژنوم آنها نصف ژنوم HPV است و شامل تنها دو ژن می‌باشد. همانندسازی پاروویروس‌های مستقل مثل B19 به همانندسازی DNA سلولی وابسته بوده و به پروتئین Rep گذشته توسط ویروس نیاز دارد. سایر پاروویروس‌ها، مانند ویروس مرتبط با آدنو (AAV)<sup>۱</sup>، مستقل نیستند و برای همانندسازی خود به ویروس‌های کمک‌کننده از خانواده آدنوویروس یا هرپس ویروس نیاز دارند. AAV به عنوان

۱. بیماری اگرانتمی خفیف و اپیدمیکی که در میمون‌ها و پستانداران دیگر روی می‌دهد؛ چنانچه این بیماری به انسان‌ها منتقل گردد موجب بیماری‌ای شبیه آبله می‌شود.  
2. adeno- associated virus (AAV)

میزبان می‌پیوندند. در حال حاضر از مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس (مانند، زیدودین) یا اینتگرز (مانند، رالتگراریر) عموماً به عنوان درمان ضد ویروسی در عفونت HIV استفاده می‌شود. الحاق بقایا و حتی نسخه‌های کامل DNAهای رتروویروسی ساده در ژنوم انسان، احتمال همانندسازی اجزای رتروویروس‌های انسانی ساده را مطرح می‌کند. با این حال شواهدی از همانندسازی درون‌زاد رتروویروس انسانی یا هر نوع بیماری مرتبط با آن وجود ندارد. DNAهای رتروویروسی با همانندسازی کامل و الحاق شده، در سایر گونه‌های جانوری نظیر خوک‌ها نیز دیده می‌شود. این رتروویروس‌های خوکی علت عمده نگرانی در مورد پیوند حیوان به انسان (گزنو ترانسپلانت) هستند، چون همانندسازی رتروویروسی می‌تواند سبب بیماری در انسان گردد.

RNA پلی‌مرز II سلولی و عوامل نسخه‌برداری، نسخه‌برداری از ژنوم پیش ویروسی<sup>۱</sup> ادغام شده DNA را تنظیم می‌کنند. بعضی رتروویروس‌ها هم تنظیم‌گرهای نسخه‌برداری و پردازش RNA مانند Tax و Rex در ویروس لنفوتروویک T انسانی (HTLV) نوع ۱ و ۲ را رمزگذاری می‌کنند. HIV-1 و HIV-2 ژن‌های آرئولوگ Tat و Rev و نیز پروتئین‌های فرعی اضافی Vif, Vpr, Vpu را دارند که در ایجاد عفونت مؤثر و مقاومت در برابر سیستم ایمنی حائز اهمیت می‌باشند. نسخه‌های پیش ویروسی کامل از روی ناحیه پیشاهنگ در توالی تکراری انتهای ویروسی ساخته شده و از روی آنها RNAهای ژنومیک (که در نوکلئوکسید بسته‌بندی خواهد شد) و mRNA که برای ساخت پروتئین Gag، پروتئین پلی‌مرز/ اینتگرز و گلیکوپروتئین پوششی لازم است، ساخته می‌شوند. پروتئین Gag شامل یک پروتئین است که به اجزای مختلفی شکسته می‌شود، از جمله یک پروتئین ماتریکس ویروسی که RNA ویروسی را می‌پوشاند. RNA پلی‌مرز ویروسی/ اینتگرز، پروتئین ماتریکس و tRNAهای سلولی، اجزای کلیدی نوکلئوکسید ویروسی هستند. مهارکننده‌های پروتئین‌های پروتئین مؤثری علیه عفونت‌های ناشی از HIV (مانند، ساکونایور) یا ویروس هپاتیت C (مانند، تالپرویر) هستند.

همانندسازی HBV از چند جنبه منحصر به فرد است. ژنوم DNA، HBV دو رشته‌ای ناکامل بوده که توسط پلی‌مرز ویروسی در سلول آلوده به DNA حلقوی کاملاً دو رشته‌ای تبدیل

یک حامل ژن انسانی بالقوه بی‌خطر در ژن درمانی شناخته شده، چرا که پروتئین Rep آن باعث ادغام آن به یک ناحیه کروموزومی منحصر به فرد می‌گردد. اندازه کوچک ژنوم، طیف پروتئینی را که می‌تواند از حامل‌های AAV بیان شوند را محدود می‌نماید. همانطور که عنوان شد، پاکس ویروس‌ها، بزرگترین ویروس‌های DNA دار هستند. آنها در میان این ویروس‌ها در همانندسازی و گرد هم آمدن (assembling) در سیتوپلاسم منحصر به فردند. پاکس ویروس‌ها، برای انجام همانندسازی سیتوپلاسمی، فاکتورهای همانندسازی، یک RNA پلی‌مرز II، آنزیم‌هایی برای کلاهی‌گذاری RNA و پلی‌آدنیلایسیون RNA و نیز آنزیم‌هایی برای ساخت DNA ویروسی را رمزگذاری می‌کنند. DNA در پاکس ویروس ساختمان منحصر به فردی نیز دارد. DNA خطی دو رشته‌ای آن در دو انتهای خود با پیوند کووالانس به هم متصل است، بنابراین ژنوم مربوطه به صورت یک ژنوم حلقوی دو رشته‌ای است که با پیوند کووالان بسته شده است. همانندسازی ژنوم‌های حلقوی با خط انداختن قطعات تکراری معکوس در انتهای DNA خطی آغاز می‌شود. در خلال همانندسازی، ژنوم در قسمت‌های تکراری معکوس انتهایی، شکسته می‌شود و این قطعات تکراری معکوس موجب تحریک ساخت رشته‌های تکمیلی توسط DNA پلی‌مرز کد شده توسط ویروس می‌گردند. همانند هرپس ویروس‌ها، پاکس ویروس‌ها هم آنزیم‌های متعددی را رمزگذاری می‌کنند که سطوح پیش‌ساز دی‌اکسی نوکلئوتید - تری فسفات را افزایش داده و بالطبع ساخت DNA ویروسی را تسهیل می‌کند.

ویروس‌هایی که در چرخه زندگی‌شان از هر دو ژنوم RNA و DNA استفاده می‌کنند رتروویروس‌ها، از جمله HIV, RNA ویروس‌هایی هستند که از یک DNA واسطه برای همانندسازی خود استفاده می‌کنند. برعکس، ویروس هپاتیت B (HBV)، DNA ویروسی است که از RNA واسطه برای همانندسازی ژنومش استفاده می‌کند. بنابراین این ویروس‌ها به صورت خالص، RNA ویروس یا DNA ویروس نیستند. رتروویروس‌ها، RNA ویروس‌هایی هستند که واجد دو ژنوم مشابه رشته سنس<sup>۱</sup>، همراه با آنزیم‌های ترانس کریپتاز معکوس و اینتگرز هستند. رتروویروس‌ها با سایر ویروس‌ها از این جهت متفاوتند که خود را به صورت معکوس رونویسی کرده و به نسخه‌های DNA دو رشته‌ای مضاعف ناقص تبدیل می‌شوند و سپس بنا به عادت به عنوان بخشی از روند همانندسازی و تداوم خود به ژنوم

1. Sense- strand

2. provirus

می‌شود. mRNAهای ویروسی توسط RNA پلی‌مرز سلولی II از اپی‌زوم ویروسی حلقوی بسته، رونویسی شده و به پروتئین‌های HBV، شامل پروتئین هسته، آنتی‌ژن سطحی و پلی‌مرز ترجمه می‌شوند. به علاوه، mRNAی که از تمام طول ژنوم رونویسی شده، به عنوان واسطه‌ای برای همانندسازی DNA ویروس، در ذرات هسته‌ای ویروسی در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده بسته‌بندی می‌شود. این RNA که همراه با پلی‌مرز ویروس است. فعالیت رونویسی معکوس را هم دارد و می‌تواند ژنوم RNA بسته‌بندی شده و رونویسی شده از تمام ژنوم را به DNA دو رشته‌ای ناکامل تبدیل کند. بنابراین، آنالوگ‌های نوکلئوتیدی مانند تنوفویر که نسخه‌برداری معکوس را مهار می‌کنند. عموماً برای درمان عفونت HBV به کار می‌روند. اعتقاد بر این است که HBV برای کامل شدن از قسمتی از سطح غشای پلاسمایی سلول جوانه می‌زند که به وسیله ورود آنتی‌ژن پروتئینی سطح ویروس آماده شده است.

**سرهم‌بندی<sup>۱</sup> و خروج ویروس** در بیشتر ویروس‌ها، ساخت اسید نوکلئیک و پروتئین ساختمانی با سرهم‌بندی و آرایش کمپلکس‌های پروتئین و اسید نوکلئیک همراه است. سرهم‌بندی و خروج ویروس عفونت‌زای بالغ، نشانه‌ای اتمام فاز کمون<sup>۲</sup> عفونت است که در آن ویروس عفونت‌زا را نمی‌توان از سلول آلوده به دست آورد. اسیدهای نوکلئیک ویروس‌های RNA دار و پاکس ویروس‌ها درون سیتوپلاسم سرهم‌بندی شده و نوکلئوکسپید را می‌سازند. در همه DNA ویروس‌ها به جزء پاکس ویروس‌ها، DNA ویروسی درون هسته سرهم‌بندی شده و به نوکلئوکسپید تبدیل می‌شود. به طور کلی، پروتئین‌های مربوط به کسپید ویروس‌هایی که ساختمان نوکلئوکسپید آنها بیست وجهی است، به طور خود به خود به شکل یک ساختمان کسپیدی بسیار منظم و متراکم روی هم سوار می‌شوند. هرپس ویروس‌ها به پروتئین آرایش‌دهنده<sup>۳</sup> به عنوان یک داربست برای سرهم‌بندی کسپید نیاز دارند. سپس اسید نوکلئیک ویروسی، درون کسپیدی که سرهم‌بندی شده جای می‌گیرد. در هرپس ویروس‌ها یک واحد کامل ژنوم DNA ویروسی به صورت کسپید بسته‌بندی شده و یک نوکلئاز همراه کسپید، DNA ویروسی را از هر دو انتها می‌شکافد. در ویروس‌های دارای نوکلئوکسپید ماریپچی، اجزاء پروتئینی حول اسید نوکلئیک به یکدیگر می‌پیوندند، بنابراین اسید نوکلئیک در سازمان‌بندی کسپید نقش دارد.

ویروس‌ها باید از سلول آلوده خارج شوند ولی دوباره به

گیرنده‌های سطح خارجی غشای پلاسمایی متصل نمی‌شوند. ویروس‌ها می‌توانند پوشش‌هایی را از غشای سیتوپلاسمی یا با جوانه زدن از غشای پلاسمایی سلول به دست آورند. مقادیر اضافی گلیکوپروتئین‌های غشایی ویروسی ساخته می‌شود تا رسپتورهای سلولی را اشباع کرده و خروج ویروس از سلول آلوده را تسهیل کنند. بعضی ویروس‌ها، پروتئین‌های غشایی با فعالیت آنزیمی را برای انهدام گیرنده، کدگذاری می‌کنند. به عنوان مثال، ویروس آنفلوانزا، گلیکوپروتئین را با فعالیت نورآمینیداز کدگذاری می‌کند که اسید سیالیک موجود بر غشای پلاسمایی سلول آلوده را تخریب می‌کند تا ویروس که تازه خارج شده، به سلول در حال مرگ نچسبد. آسلتامیویر و زانامیویر مهارکننده‌های نورآمینیداز هستند که برای درمان یا پیشگیری از عفونت ویروس آنفلوانزا به کار می‌روند. نوکلئوکسپیدهای هرپس ویروس، پوشش اولیه خود را از طریق سرهم‌بندی در هسته و سپس جوانه زدن از بین غشای هسته‌ای به داخل فضای شبکه اندوپلاسمی به دست می‌آورند. هرپس ویروس‌هایی که به تازگی پوشش‌دار شده‌اند، به دو طریق از سلول آزاد می‌گردند؛ از طریق اگزوسیتوز و یا به وسیله پوشش‌دار شدن مجدد در غشای پلاسمایی. آزاد شدن ویروس‌های بدون پوشش به مرگ و تجزیه سلول آلوده بستگی دارد.

### ■ دقت و درستی همانندسازی ویروس

ممکن است از یک سلول آلوده صدها یا هزاران ویروس جدید تولید گردد. بسیاری از ذرات ویروسی به صورت ناقص سرهم‌بندی شده و هرگز به صورت ویریون تکمیل نمی‌گردند. بسیاری ویریون‌های به ظاهر کامل، ناقص هستند و فقط ژنوم‌های ناکامل یا غیرفعال دارند. با وجود بی‌کفایتی فرایند سرهم‌بندی، یک سلول معمولی آماده، ۱۰ تا ۱۰۰۰ ویروس جدید عفونت‌زا آزاد می‌کند. ممکن است بعضی از این ویروس‌ها شامل ژنوم‌هایی باشند که با ویروس‌هایی که سلول را آلوده کرده‌اند، متفاوت باشند. در فرایند همانندسازی تعداد زیادی از ویروس‌های DNA و RNA دار، ژنوم‌های ویروسی «ناقص» کوچک‌تر، دیده شده است. ویریون‌های با ژنوم‌های ناقص می‌توانند در مقادیر وسیع در طی بسته‌بندی اسید نوکلئیک سنتز شده ناکامل، تولید گردند. بسته‌بندی آدنوویروسی به طور بارزی بی‌کفایت است و میزان زیاد ذره ویروسی نسبت به ویروس

1. assembly

2. eclipse phase

3. assemblin protein

رشد سلول را تغییر می‌دهند؛ ۲- پروتئین‌هایی که باعث مهار RNA یا سنتز پروتئین سلولی می‌گردند و به این ترتیب mRNA ویروسی می‌تواند به صورت کارآمد رونویسی یا ترجمه گردد؛ ۳- پروتئین‌هایی که بقای سلول را افزایش داده یا آپوپتوز را مهار می‌کنند تا نسل جدید ویروس قادر به تکامل و خروج از سلول آلوده گردد؛ ۴- پروتئین‌هایی که موجب مهار پاسخ اینترفرونی میزبان می‌شوند؛ و ۵- پروتئین‌هایی که پاسخ‌های التهابی یا ایمنی میزبان را تنظیم کاهشی می‌کنند و بنابراین عفونت ویروسی می‌تواند در یک شخص آلوده در سطح وسیعی گسترش یافته و در عین حال همراه با بقای ویروس و انتقال مؤثر به میزبان جدید باشد. بیشتر ویروس‌های پیچیده از خانواده پاکس ویروس یا هرپس ویروس، پروتئین‌های بسیاری را رمزگذاری می‌کنند که این فعالیت‌ها را انجام می‌دهند. بعضی از این پروتئین‌های ویروسی طرح‌هایی مشابه با پروتئین‌های سلولی دارند در حالی که بعضی دیگر کاملاً جدید هستند. ویروس‌شناسی به طور فزاینده‌ای بر این برنامه‌های پیچیده منتج از ویروس‌ها تمرکز می‌یابد که اجازه تثبیت طولانی مدت عفونت در انسان‌ها و حیوانات را صادر می‌کند. این برنامه‌ها اغلب بینش منحصر به فردی را در کنترل رشد سلولی، بقای سلول، ساخت ماکرومولکول‌ها، روندهای پروتئولیتیک، سرکوب ایمنی یا التهابی، مقاومت ایمنی، تقلید سائیتوکینی یا محد ودیت سائیتوکینی ایجاد می‌کند.

میکرو RNA (mi RNAs)، RNAهای کوچک و رمزگذاری نشده‌ای هستند که می‌توانند بیان ژن را در مرحله بعد از نسخه‌برداری با هدف قرار دادن mRNA تنظیم کنند. miRNAها ابتدا در گیاهان و ویروس‌های گیاهی کشف شدند و در آنها بیان سلولی را تغییر می‌دادند. هرپس ویروس‌ها غنی از miRNA هستند، مثلاً حداقل ۲۳ عدد miRNA در EBV و ۱۱ عدد در CMV شناسایی شده‌اند. همچنین این miRNAها در آدنووایروس‌ها و پولیوماویروس‌ها هم توصیف شده‌اند. با افزایش اطلاعات مشخص شده است که ویروس‌های حیوانات، miRNA را به منظور تغییر رشد و بقای سلول‌های میزبان و پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی به کار می‌برند.

### طیف میزبان

این مفهوم نخست به انواع سلول‌هایی گفته می‌شد که یک

عفونت‌زا، مقدار آدنووایروس نوترکیب را که می‌تواند در ژن درمانی تجویز گردد را محدود می‌کند زیرا ایمنی‌زایی ذرات ناقص، ممکن است سبب عوارض نامطلوب شود.

تغییرات ژنوم‌های ویروسی می‌توانند منجر به جهش شوند که در پزشکی مهم می‌باشد. به طور کلی، در همانندسازی اسید نوکلئیک ویروسی نسبت به همانندسازی اسید نوکلئیک سلولی، احتمال اشتباه شدن بیشتر است. در RNA پلی‌مراز و ترانس کریپتاز معکوس، اشتباه بسیار بیشتر از DNA پلی‌مراز رخ می‌دهد. APOBEC3G، یک پروتئین سلولی بسته‌بندی شده در ویرونی است که می‌تواند در ژنوم HIV جهش‌هایی ایجاد کند. این پروتئین، سیستین را در RNA ویرون، آمین‌زدایی کرده و به یوریدین تبدیل می‌کند. متعاقباً زمانی که آنزیم ترانس کریپتاز معکوس از این RNA تغییر یافته ویرون به عنوان یک الگو در سلول آلوده استفاده می‌کند، جهشی به صورت تغییر گوانوزین به آدنوزین در DNA پیش ویروسی اتفاق می‌افتد. جهش‌هایی که سبب رشد غیر مؤثر ویروس یا کاهش کارآمدی آن می‌شوند، می‌توانند برای ویروس مضر باشند. Vif که توسط ویروس HIV کد می‌شود، سبب مهار فعالیت APOBEC34 در ویرون شده و از اثرات تضعیف‌کننده جهش‌های زیاد بر یکپارچگی ژنتیکی جلوگیری می‌کند. با وجود این، جهش‌ها با گریز از پاسخ ایمنی میزبان یا مقاومت به داروهای ضد ویروسی که ترجیحاً برای بیمار انتخاب شده، ایجاد بیماری می‌کنند. به علاوه ژنوم ویروس از طریق نوترکیبی یا نوتریبی (آرایش مجدد) بین دو ویروس مرتبط در یک سلول آلوده منفرد ایجاد شود. در حالی که این اتفاقات در اکثر عفونت‌های عادی، غیرمعمول است، اما تغییرات ژنوم می‌تواند قابل توجه باشد و سبب تغییرات قابل توجه در اپیدمیولوژی یا زهرآگینی (ویرولانسی) شود. بر این باورند که آرایش مجدد ژن هم‌گلویتینین آنفلوانزای A مرغی یا پستانداران در داخل ژنوم یک آنفلوانزای انسانی، می‌تواند سبب ظهور اپیدمی یا پاندمی سویه‌های آنفلوانزای A شود.

### ژن‌های ویروسی غیر لازم برای همانندسازی ویروسی

ویروس‌ها غالباً حاوی تعدادی ژن برای کدگذاری پروتئین‌هایی هستند که مستقیماً در همانندسازی یا بسته‌بندی اسید نوکلئیک، سرهم‌بندی ویرون یا تنظیم رونویسی ژن‌های ویروسی درگیر شرکت نمی‌کنند. بیشتر این پروتئین‌ها در پنج گروه قرار می‌گیرند: ۱- پروتئین‌هایی که به طور مستقیم یا غیرمستقیم