

دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

ورودی ۹۲

# Virology

**ویروس**

**Professor  
session  
scrivener**

دکتر رحیمی

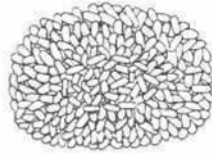
جلسه ۸

سید سینا حجازیان

400

# Dr.rahimi

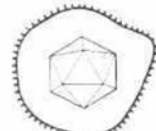
eighth session



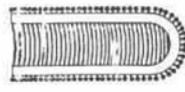
Poxvirus



Paramyxovirus



Herpes



Rhabdovirus



Myxovirus



Coronavirus



Togavirus



Tobacco mosaic virus



T2-bacteriophage



Adenovirus



Reovirus



Papovavirus

100nm



Picornavirus



Parvovirus

Life is too short to study virology

By seyed sina hejzian

۹۲ (۵) ۹/۹

# ویروس‌شناسی سیستمیک:

تلف ۴۲۴ داخلی (خانم سعید خواجه امین) ۳۳۳۷۶۹۲۳, rahimrahimi@hotmail.com, السلامة والسلامة! دکتر رحیمی \*

\* سایت‌های \* [www.isv.org.ir](http://www.isv.org.ir) / [virology.net](http://virology.net) / [cdc.gov](http://cdc.gov) / [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)

## Retroviruses (رترو ویروس‌ها)

\* در دهه ۷۰ میلادی با کشف ویروس همپلی راتاسای که در آن آنتی‌ژن‌ها با یهودی بود در له بر خلاف آنتی‌ژن‌ها

ساخته شده علی‌هذا برای رونویسی از روی RNA بر تولید DNA، راد است (آنتی‌ژن Reverse Transcriptase)

\* اولین ویروس کشف شده از این خانواده ویروس Rous sarcoma بود و برای آن یعنی ایجاد تومور در جوجه‌ها

به خاطر اهمیت برای آن‌ها برای انسان، بسیار حائز اهمیت بود.

\* Robert Gallo، همپل راس در سال ۱۹۸۱ ویروس لوکمی انسان (human leukemia) را کشف کردند:

• این ویروس برای خاصیت به تقویت ما T دارد و پس از افعال در ورود به سلول منبسط علاوه بر آنکه

خودشان درون آن تکثیر می‌یابند باعث تکثیر می‌شوند. سلول‌ها تقویت ما T هم می‌شوند (سرطانی‌شدن)

human T-lymphotropic virus (HTLV-1) به همین دلیل آن را (T-cell) می‌نامند.

\* این دسته از ویروس‌ها خانواده بسیار مهمی در بیماری‌های انسان محسوب می‌شوند و از جهت اهمیت دارند:

1. بُعد بیماری‌های -، موجب بیماری‌های مثل سرطان، عفونت HIV و ... می‌شوند.

2. از نظر ساختار و خصوصیات ویروسی - دارای چند آنتی‌ژن بسیار مهم هستند: integrase, reverse transcriptase, Protease

• برای کپی‌برداری از ژنوم است که وارد عمل می‌کند و از روی

RNA، DNA می‌سازد (از روی RNA رونویسی می‌کند)

• قبل از کپی‌برداری آنتی‌ژن‌ها در این مورد که برای کپی‌برداری از روی DNA رونویسی

میگفته ولی بالست این آرتیم، این اصل رد شد - «دانشان جانیه توبه لرقتد :-»

\* با توجه به این مسئله که RNA در مقابل عوامل محیطی بسیار حساس است و طی درازماستگاه می خواهد RNA

کارلنتد، به جای خود RNA با استفاده از آرتیم Reverse Transriptase از روی RNA، DNA می سازند چون

DNA بسیار مقاوم تر از RNA است به راحتی جان کاری لنتد.

Reverse transcriptase ← Retro ← حرف ربط \*  
به این خاطر اینها شدن رترو ویروس ها

## « HIV Virus »

\* در اواخر دهه ۷۰ و اوایل دهه ۸۰ میلادی در جامعه آمریکا افرادی پیدا شدند که در مقابل سده نرس عفونت ها

موت می کردند. این دمیولوژیست ها پس از بررسی متوجه شدند که این بیماری در بین همپارلرده از افراد جامعه

شایع است (HIV club) :

① مردان جوان هم جنس بار (homosexual) ② مردای از شورهای (Haitians)

③ معاندان به هرورس (Heroin addicts) ④ بیماران هموفیلی (hemophiliacs)

بر این اساس نام بیماری را «AIDS» گذاشتند که یعنی در این افراد نقص ایمنی وجود دارد

و چون مادرزادی نیست ایمنی می باشد.

امروزه کاملاً مشخص شده است که ایندربیا همجنس افراد ۴ لدره بالا نیست!

Lentivirinae (HIV I, HIV II)

• غالب مطالعات در مورد HIV I صورت گرفته که mortality، morbidity بسیاری دارد.

• ویروس های HTLV بسیار زنده می لنتد و در نتیجه دوره کمون بالایی دارند و به همین دلیل نه این نامیده می شوند

onco virinae (HTLV 1, HTLV 2, HTLV 5)

• این ویروس ما به لقبیت ما آ حمل و باعث سرطان در آن ها می شوند.

تقسیم بندی رترو ویروس ها



• فعلا بیماری خاصی از این ویروس در انسان شفاف نشده است.  
• بعد از ورود به سلول در داخل آن، راکتیک ساختار و آن تولید می کند و نهایتاً آن می دهد.

\* ویروس HIV در قرن ۲۰ شناسایی گردید (مطالعات صحیح قبل منجر به کشف در این قرن شد ۸۹). از دهه ۸۰

تا به الان بیش از ۲۰ میلیون نفر در این بیماری از بین رفته اند، بیش از ۳۰ میلیون نفر هنوز مبتلا به این بیماری هستند. این ویروس

عظمی، والسن، رازد، علاقه بر اینکه فرد مبتلا را در لیست می کند بر روی اطراف میان وی نیز اثر منفی دارد.

### ویژگی ها ساختاری ویروس HIV

۱. دارای دو قطعه RNA است که ناملا بیده هم هستند (بسیار ملایم هستند) و در داخل ویروس قرار دارند. در کنار

این RNA ها آنزیم ها ویروسی قرار دارند که هرکدام ۳ تا اول غبزه هستند.

۲. اطراف RNA ها آنزیم ها توسط یونسی پروتسی به نام گلیکوپروتئین ساخته شده است که به مجموع آنها نولتولکلیسیلوسید

۳. خارج تر از نولتولکلیسیلوسید ساختار خارجی وجود دارد که لک ویروس را احاطه می کند و envelope نامیده می شود. این

ساختارها از جنس پروتسی بوده و در ساختار آن گلیکوپروتئین، لیپید، علاوه بر پروتسی باقی می ماند.

• مثلاً خروج ویروس از سلول بر روی غشای آن این ساختارها ویروس قرار می گیرد و به همین دلیل این

ساختار خارجی شباهت زیادی به ساختار ویروسی سلول ما انسان دارد.

• آنتی جن ها اختصاصی ویروس روی همین envelope قرار دارند.

• آنتی جن ها اصلی | gp 120 | بر اساس وزن مولکولی نامگذاری شده اند، ساختار لیلو پروتسی دارند

مثلاً لیلو پروتسی (gp) با وزن مولکولی ۱۲۰ کیلو دالتون

### ساختار هر RNA ویروس HIV

\* هر RNA از ۱۰،۰۰۰ نوکلئوتید تشکیل شده که در بین آنها ۱۰ قطعه ریبی نوسیدی شده است. در کنار این

رن‌ها مربوط به گذردن پروتئین‌ها از اجزای ویروس هستند شامل 1. Gag 2. Pol (Polymerase) 3.  
ENV (envelope) که هر کدام مسئول گذردن پروتئین‌ها خاصی هستند. علاوه بر این سه رن 4. قطعه RNA  
دیگر وجود دارد که HIV accessory genes نامیده می‌شوند:

### 1. tat: transactivation of viral and cellular genes

\* این رن پروتئین Tat را کد می‌کند و به این واسطه باعث transactivation رن‌ها می‌شود و ویروسی و سلولی می‌شود.  
\* الاین رن از ویروس حذف شود، ویروس پس از ورود به سلول تکثیر نمی‌شود.

### 2. Rev: Regulation of RNA splicing and promotion of export to cytoplasm.

\* نقش تنظیمی در RNA Splicing دارد، همچنین در هدایت ویروس به داخل سیتوپلازم نقش ایفا می‌کند.  
• برخلاف سایر ویروس‌ها RNA دار ویروس HIV در درون هسته تکثیر می‌شود. پس از تکمیل اجزای  
ویروسی در داخل هسته سلول آلوده پروتئین Rev کد شده توسط رن Rev کمک فراوانی به انتقال اجزای ویروس  
به سیتوپلازم می‌کند.

### 3. NEF: Alteration of Cell activation signals, Progression to AIDS (essential)

\* باعث تولید پروتئین NEF می‌شود که این پروتئین باعث هدایت ویروس به سمت Progressive بودن، می‌شود و در واقع نقش  
بسیار مهمی در رساندن وضعیت بیمار به مرحله AIDS (نقص ایمنی) دارد.  
• بیماران مبتلا به AIDS از لحاظ بالینی به دو دسته Progressive و non-Progressive تقسیم می‌شوند:

• Progressive HIV<sup>+</sup>: از ورود ویروس تا بروز علائم مدت کوتاهی طول می‌کشد.

• non-Progressive HIV<sup>+</sup>: از ورود ویروس تا بروز علائم مدت طولانی‌تری نیاز است. اسان تحول به AIDS

• در بیماران مبتلا از نوع Progressive میزان این NEF در رین بالاتر است و بر این اساس گفته می‌شود

پروتئین NEF با Progressive بودن بیماری رابطه مستقیم دارد.



4. VIF: virus infectivity, Promotion of assembly

\* باعث تولید پروتئین VIF شده و در عفونت رای، همجنس مردان، فحشا و پرورشی تا سرلدار می باشد.

5. VPU: facilitation of release of virus, decrease of cell surface CD4

\* تسهیل آزاد شدن ویروس، کاهش CD4 سطح سلولی

و پروتئین HIV *immunopathogenesis* بالایی است ( ایجاد اختلال در سیستم ایمنی) و طی از این اختلالات

ایجاد شده همین کاهش CD4 سطح سلولی است.

\* CD4 - سایر سطح سلولی هستند. اگر سلول آلوده به ویروس آر لایسنی شود، (همی زن تا این ویروس را نام

به سطح سلول می آید در کنار CD4 کمپلکسی را تشکیل می دهد که سلول را *Cytotoxic* پاک می کند این کمپلکس

سطح سلولی، سلول آلوده را شناسایی و از بین می برد. حالاً اگر تعداد این CD4 ها کاهش یابد عمل شناسایی در

درستی از بین بردن سلول آلوده عملی می شود.

6. VPR: Transport of Complementary DNA to nucleus, arresting of cell growth

\* این پروتئین DNA رونویسی شده توسط ترانس کریپتاز معکوس از روی RNA را از سیتوپلازم به هسته منتقل

می کند

\* پس وقتی می خواهید از آزمایشگاه به چیزی در خرد اسکن کنید هم می نویسند RNA و هم DNA بخوانید!!

3+6 = 9 - ۱۰ اتمین صفت زنی رونویسی HIV همان ابتدا، ابتدا هر RNA هستند. این صفت ما

نواحی تکرار شونده + آر لایسنی نوکلئیک است که به آن *long terminal repeat (LTR)* گفته می شود.

بر این RNA پروتئین *Integrase* (چاقی) شناسایی شده ولی تنها *Integrase* (چاقی) شناسایی شده بر آن کمپلکس جا بلدی

رونویس در رونویسی میزبان به واسطه آن *Integrase* می باشد.

\* پس این مجموعه RNA پروتئین ها متعددی را تولید می کند. بر این متغیر mRNA تولید شده از روی RNA ها

توسط ریبوزومها ترجمه می شود و long polypeptide ها تولید می شوند. بعد از این باید اصلاحاتی روی پلی پپتید صورت بگیرد.

پس از این تغییراتی که روی پلی پپتیدها صورت می گیرد قطعه قطعه شدن آنها بزرگترین پروسس به قطعه ها

کوچک توسط آنزیم Protease است (Cleavage، خوردن، تجزیه)

این خوردن نفس می در بلوغ در پروتئین دارد و از این مرحله بعد در سنی صورت تکثیر و پروتئین

تا بالغ توانایی عوضه را می بخرد است

\* تعداد از پروتئینها non-pathogen در کارخانه ها، آنتن سازی، داروسازی، کاربرد دارد.

## راه ها ورود HIV به بدن

1. inoculation in blood: خون در فرادیده ها خون، تزریق با سرن مشرک، سوزن آلوده، زخم باز،

عناطان

2. Sexual transmission: روده بزرگ، رکتوم، واژن

در ابتدا عمل می کردند که فقط در بین همسران و اول ما مسئله می شود ولی بعد ما متوجه شدیم همه در بیرون!

3. Perinatal transmission: ضایع، زایمان، حین بارداری، دوران شیرخوارگی

به مادران HIV مثبت توصیه می شود که باردار نشوند ولی اگر به طور حواتت یا ناخودآگاه باردار شدند

حتما باید بزرگ خود اطلاع دهند تا از طریق سزارین بولد صورت بگیرد. چون در حین تولد طبیعی

تماس خون ملار و ضرر زیاد اتفاق می افتد.

پس اگر بولد باید داروهای مثل وی آ ما احتیاطی و پروتئین HIV یا داروهای ضد رتروویرس ما

بر نواد کوچکتر شود تا زمانی مطمئن شویم پروتئین HIV مبتلا نیست.

\* مسیر لوارسی راه انتقال و پروتئین HIV نسبت ولی در صورت وجود مشکل و اصلاح در مسیر مثل رحم مسئله می شود.



# سلول‌ها هدف ویروس HIV

\* سلول‌ها هدف HIV ماکروفاژها و T-cellها هستند.

پس هدف اصلی ویروس درون ماکروفاژها و ویروس است. چونه تمایل زیادی به T-cellها ایجاد عفونت پدید می‌آورد (این تمایل به خاطر تعسر در واکلرل‌ها سطحی ویروس به پس تر لامل به ریپتورما T-cellها دارند رخ می‌دهد).

این ویروس مادرون ماکروفاژها مانند سایر می‌شوند بدون اینکه سلول را از بین ببرند. این ویروس مادرون ماکروفاژها مانند سایر می‌شوند بدون اینکه سلول را از بین ببرند.

نسل اولی از ویروس‌ها HIV که وارد سلول‌های می‌شوند تراش زیادی به ماکروفاژها دارند (حقیقتاً HIV که از طریق تماس حسی وارد می‌شود).

به سلول‌ها T حمله کرده باعث ایجاد عفونت

lytic می‌شود و به این واسطه سلول را از بین می‌برد و در عین حال تعداد T cellها در بدن کمتر می‌شود تا سندرم AIDS شروع شود (این مرحله برخلاف آلوده کردن ماکروفاژها که از نوع ماندگار بود و سلول از بین نمی‌رفت از نوع lytic است و باعث مرگ تدریجی سلول می‌شود).

## مراحل تکثیر ویروس

\* در ابتدا ویروس توسط ماکروفاژها سطحی به ریپتورما خود در سلول میزبان متصل می‌شود که بیان مرحله Attachment می‌کند.

CD4، CXCR4، CCR5، ریپتورما ویروس HIV روی T-cellها و ماکروفاژها. بعد از اتصال ویروس به ریپتورما سطح سلولی به واسطه آنی RN ها ۳، ۴، ۵ خود کمپلکس ویروس-ریپتورما تشکیل می‌شود که سلول را تحریک می‌کند تا ویروس را به داخل خود بکشد و با آن برخورد کند ولی ویروس به حلال انتقال، پس از ورود به راحتی از بین نمی‌رود.

Uncoating اتفاق افتاده و ماده نوکلئیک خالص آزاد می‌شود که از نوع RNA است. از روی این

RNA ترمه آنتیم ترانس کریپتان مغلوں DNA ساحه می شود که توسط پروتین VPR (که سده توسط آن VPR) به داخل حخته منتقل می شود و در نهایت توسط آنتیم Integrase درون رتوی میزبان قرار می گیرد.

حالا هر وقت از روی رتوی سلول رونویسی شود از روی ویروسی هم رونویسی اتفاق می افتد و RNA ما و ویروسی یکدیگر می شود.

- RNA ما و ویروسی در دانه ① RNA ما می که برای ویروس ما جدید هستند.
- ② برخی به عنوان mRNA برای سنتز پروتین مواد ویروسی

چگونه این عوامل باعث موتار و کتله ویروس جدید و در نهایت خروج آن به رتوی می شود؟

کلی بعد از جوانه زدن آنتیم Protease درون ویروس فعال شده و با کتله کردن پلی پتیدها ویروس بالغ و عفونت را راه وجود می آورد که به سلول می جدید می خورد و یا به سلول می دراز محل (توسط سیستم انتقال بین) میسر می شود.

### سیستم انتقال عفونت

چند سیستم در بدن می تواند باعث انتقال عفونت شود:

1. lymphatic sys: نفس دفاعی در مقابل میکرو ارگانیسم ها و عوامل خارجی دارد ولی باهی بلعیده شدن ویروس توسط سلول می انتقالی باعث انتشار ویروس به نقاط مختلف بدن می شود.
2. Circulatory sys: یا از طریق لثغه که در ارتباط با خون است و با رخم و عفونت
3. nervous sys: خود HIV از این طریق منتقل می شود. مشکلات روانی بعد از ابتلا به HIV فسید

آیات شده است.

\* صحت و مال که از ورود ویروس به بدن نابزر علامت طول می کشد دوره کرون خامیه می شود.

این دوره برای رترو ویروس ها و HIV بیشتر است و از آنجا که سال می تواند طول بکشد در حالی که برای

سایر ویروس ها بیماری را در اسل حد اکثر دوره کرون چند ماه خواهد بود.

هر چه طول دوره کرون بالا تر باشد احتمال انتقال آن بیشتر خواهد بود!

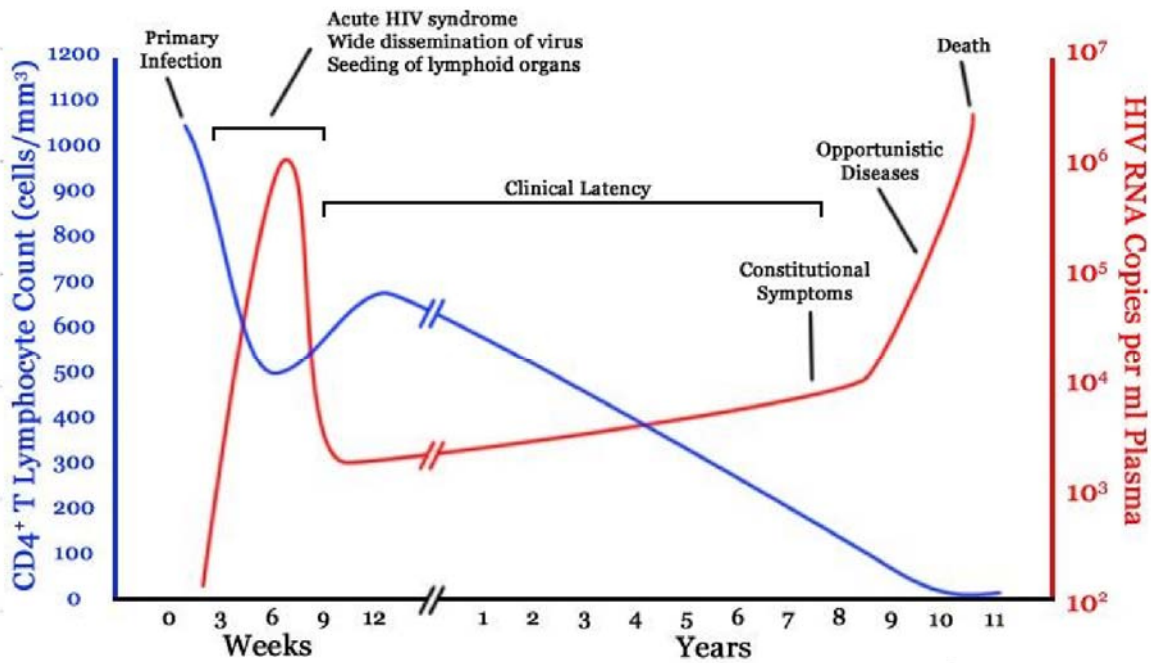


# HIV Immunopathogenesis

- \* ماکروفاژها همان اصلی عفون و پرورس در بدن میزبان می باشد و پرورس به طور Persistent در این دوره سلولی باقی می ماند
- \* علاوه بر ماکروفاژها و پرورس به صورت lytic یا latent در T-cell ما رت و تکثیر می یابد
- \* آلودگی این دوره سلولی باعث نقص در عملکرد این سلول ها که عناصر اصلی ایمنی طبیعی (innate) و آنتی بادی (adaptive) هستند، شده و علائم بیماری AIDS بروز می کنند
- \* یکی از کارکردها T-cell تعداد در سیستم ایمنی اراده ایمنی رن ما از طریق dendritic T cells به Cytotoxic T cell ها یا همان  $CD8^+$  T-cell ها است. با این کار، Cytotoxic T-cell ها فعال شده و با تولید Cytokine ها ممکن است سلول ها آلوده را از بین می برند. حال در AIDS تعداد T-cell کم می شود و در نتیجه این روند ممکن است سلول ها
- \* نقص در T-cell ها - سلول ما  $CD4^+$  که توسط HIV مورد حمله قرار می گیرند Pathway to حمله را، باعث ارتقا و سیستم ایمنی می شود، را فعال می کنند ولی به خاطر حمل و پرورس این مسیرها ممکن می شوند
- \* T-helper ها نقش مهمی در تولید آنتی بادی ها، فعالیت ماکروفاژها، دنتوسیت ها، ایمنی دای و همچنین فعالیت Natural killer cells و killer T-cell ها دارند
- \* Deficiency در سیستم ایمنی چه موقع اتفاق می افتد؟ زمانی که تعداد سلول ما  $CD4^+$  در هر  $ml^3$  خون به کمتر از ۲۵۰ عدد برسد (عدد قطعی نیست ممکن است در منابع مختلف متفاوت باشد ولی در همین حدود)
- \* رابطه مستقیمی بین تعداد T-helper ها و پرورس این در بدن وجود دارد که در تعیین خطر ابتلا به HIV کمک می کند
- \* وقتی داروی را انتخاب کرده و به عنوان درمان از آن استفاده می کنند بعد از یک، دو سه ماهت بتدب
- شدن بیماری از آزارها، میزان درز و پرورس T-helper خون خود را تقاضا می کنند. اگر مقدار پرورس کاهش و T-helper افتاد باشد آنوقت دارو مؤثر بوده است و لزوم تغییر آن است. حالا اگر مؤثر نبود



از داروهای دیگر استفاده می‌کنیم و اگر هیچ‌کدام از داروهای موجود نبود از بر لای از داروهای مختلف استفاده می‌کنیم  
 اگر هیچ‌کدام نبود می‌توانیم حساسیتی دارو را



\* در مراحل ابتدایی بیماری تعداد ویروس ماهانه سریعی بالا می‌رود و سلولهای  $CD4^+$  به سریعی کاهش می‌یابند. در این موقع است که علائم بالینی اولیه در بیمار بروز می‌کند و گاهی گسلی با این علائم نمی‌تواند تشخیص دهد که فرد مبتلا به HIV است چون علامت‌ها عمومی بیماری‌ها و بررسی خیلی سبک به هم و دیگر بیماری‌ها است (مثل خستگی، اسهال، تب و ...). پس از بروز این علائم بدن گم‌گم با ویروس سازگار می‌شود و ویروس خاصیت *Persistancy* خود را شروع کرده و به کندی رشد می‌کند. در نتیجه بین خندان و آلتس نمی‌رود. تا جایی که بعد از چند سال دوره کمون تعداد سلولهای  $CD4^+$  به کمتر از ۲۰۰، ۳۰۰ می‌رسد و علائم اصلی AIDS مثل سرطان، عفونت و ... ظهور می‌یابد.