

انسان معمولاً توسط اریتر و یا **depend** آلوده می شود.

Depend برای تکثیر به کمک ویروس دیگر وابسته است.

اریتر و ، اتوزم است و خودش قدرت تکثیر در سلولهای در حال تقسیم مثل جنسی و خونی را دارد.

اگر **B19** (اریتر و) سلولهای جنینی را آلوده کند به ندرت سقط جنین می دهد. اگر بچه متولد شود ، بچه با علائم هیدروپس به دنیا می آید، باد کرده است و کم خونی دارد. چون در **B19** در سلولهای کلبول قرمز کامل و پیش ساز گلبول قرمز تکثیر می شود. یزرا رسپتوری در سطح اینها را به نام **P protein** گلوبوزاید متصل می شود.

ژنوم **B19** ، 1 پروموتور و 2 سایت آمیلاسیون دارد. یعنی **RNA pol** از **TATA** شروع به رونویسی می کند و وقتی به سایت **Adeny laton** رسید ، می تواند همان ها جا بایستد و یا از آن عبور کند و این سایت را **by pass** کند.

وقتی **DNA** دو رشته ای شد رونویسی رخ میدهد.

پس روی **mRNA**ی نابالغ ، **splicing** رخ می دهد و ممکن است روی **mRNA**های یک جور ، چند جور **splicing** رخ دهد. چون ویروسها ژنوم کوچک دارند این کار را انجام می دهند.

هرپسوپاکس **splicing** انجام نمی دهند چون ژنوم بزرگ تر دارند و پروتئین های لازم را می سازند. بیشترین **splicing** روی **HIV** و آدنو صورت می گیرد.

پارو و سرطان زایی ندارد مثلاً افرادی که سرطان دهانه رحم دارند برای پارو و پادتن ندارند.

حدود 8-9 سرو تیپ **dependo** از انسان جدا کرده ایم که از راه تنفسی انسان را آلوده می کند. **DNA** ی خود را 2 رشته ای می کنند و در ژنوم سلولی **Intergrate** می کنند. و می توانند در ژنوم سلولی بمانند بدون این که مشکل ایجاد شود و بدون تکثیر می مانند تا کمکی برسد مثلاً ویروسی دیگر سلول را آلوده کند.

Depend virus: Adeno associated virus (AAV)

پارو و به حرارت ، اسید ، باز مقاوم است (تقریباً مثل هپاتیت **B** و تا حدودی کمتر از هپاتیت **B** مقاوم است)

فریز کردن بهترین راه نگهداری ویروس.

تکثیر ویروس ها:

ویروس های انسانی **B19** ، **dependo virus (AAV)**

B19 در ساختمانش **p2** و **p1** پروتئین دارند.

AAV در ساختمانش پروتئین های p1 , p2 , p3 را دارند.

اتصال attachment :

B19 در سلولهای پیش ساز گلبول قرمز و گلبول قرمز به رسپتور P گلوبوزاید می چسبد و سپس co receptor متصل می شود. در سطح سلولها Integrin داریم که به اتصال کمک می کنند و در واقع co receptor است . co receptor باعث نزدیکی بیشتر ویروس با میزبان می شود.

در مورد HIV ، COR=GP ← co receptor

ورود Penetration وبعد از اتصال ویروس وارد می شود. ورود به واسط اندوستیوز صورت می گیرد.

اندوستیوز به واسطه رسپتور صورت می گیرد. ویروسهایی که پوشش چربی ندارند با اندوستیوز وارد می شوند. در حین اندوستیوز، coated pit که با کلاتوین پوشیده شده ایجاد می شود. سپس وزیکول پوشش دار و بعد وزیکول بدون پوشش ایجاد می شود. از غشای اندوزوم الکترولیت ها وارد و خارج می شوند.

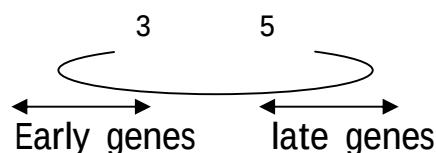
هیدروژن وارد می شود و حالت اسیدی ایجاد می شود یا این که لیزوزوم با اندروزوم ادغام و درون آن را اسیدی میکند. با ایجاد خاصیت اسیدی ساختار فضایی پروتئین تغییر می کند و معمولاً توالی های چربی دوست در معرض قرار می گیرند و این توالی های چربی دوست می توانند وارد غشای وزیکول شوند و بنابراین تمامیت غشای وزیکول بهم می خورد و ویروس می تواند وارد سیتوپلاسم شود.

سپس ویروس به سیتواسکلت داخل سلولی (فیبرونکتین ها) می چسبد و به طرف هسته حرکت میکند . شارژ استاتیک بین ویروس و فیبرونکتین ها به حرکت کمک میکند.

وقتی ویروس به هسته رسید decapsidation صورت می گیرد و DNA ی ویروس از منافذ هسته وارد آن می شود.

DNA ، پرایم شده (Primde) ، یعنی تکثیر شروع شده است.  DNA pol از انتهای 3' به عنوان پرایمر استفاده می کند . و از 5' → 3' سنتز DNA را انجام می دهد. وقتی به انتهای 5' می رسد.

وقتی DNA دو رشته ای شد ، رونویسی انجام می شود (از TATA تا سایت poly adenglation روی RNA های نابالغ باید طوری splicing صورت گیرد که ژنهای early بمانند و ژنهای late برداشته شوند.

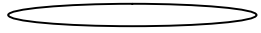


2تا ، mRNA به سیتوپلاسم می روند و تا early pro ایجاد می شوند.

Non structural protein 1=NS 1

Non structural protein 2=NS 2

که عمل هلیکازی ، اندونوکلئازی دارند.

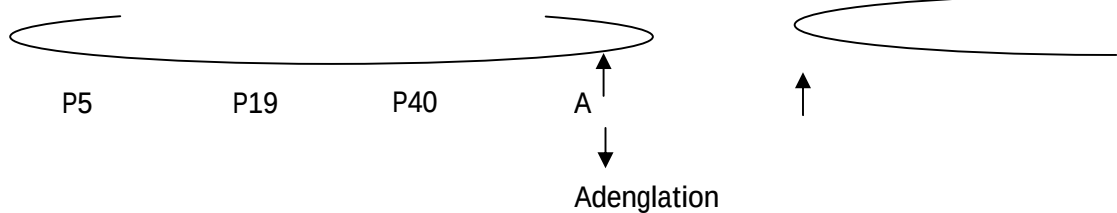
NS1  و دوباره 5' به 3' سنتز صورت می گیرد.

پارو ویریده: 5 جنس دارد

- بتا ویروس ← در مهره داران
- آمدو ویروس
- دپن دو ویروس ← AAV : 8 یا 9 سرو تیپ و 42 ویروس در حیوانات دیگر مانند ، سگ و گاو
- ارترو ویروس ← B19 در انسان و 5 ویروس در موجودات دیگر
- پارو ویروس

70 ~ پارو ویروس در انسان و موجودات دیگر جدا شده.

AAV : P1 P2 P3 ، 3 نوع پروتئین ساختمانی



NS1 → هلیکاز-اندونوکلئاز

NS2 → هلیکاز-ادونوکلئاز-بسته بندی

early pro

$\left\{ \begin{array}{l} R = \text{FGR-هپاران، سولفات} \\ \text{COR} = \text{اینتگرین} \end{array} \right.$

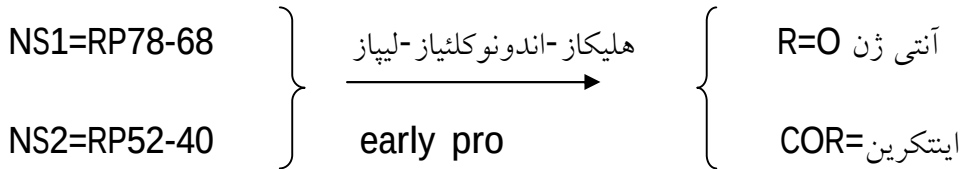
ورود ← اندوستیور

اریترو : B19 : P1 P2 دو نوع پروتئین ساختمانی



P6

2 Adenglation site



ورود ← اندوستیوز

پاروو ← 2-3 پروتئین ساختمانی ← 3-4 غیر ساختمانی

ویروس های DNA دار دو نوع پروتئین early غیر ساختمانی و late ساختمانی را ضمن تکثیر می سازند.

* پاروو ژنوم تک زنجیره دارد و 2 انتها پالیزروم است که به عنوان پرایمر برای شروع سنتز DNA به کار می رود.

* در رترو ویریده یک RNA+ به عنوان پرایمر به کار می رود.

* گاهی پروتئین به عنوان پرایمر است در آدنوویروس.

طول اسید نوکلئیک پاروخیلی کم است حدود 5000^n

انتهای 3' مسئول کد کردن پروتئین غیر ساختمانی و انتهای 5' مسئول کد کردن پروتئین ساختمانی است.



late



early

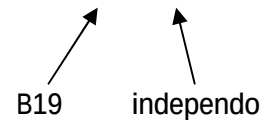


در تمام موجودات پاروو ویریده داریم مهره دار، بی مهره (دنسوویریده)

اریترو ویدینرو مربوط به انسان است.

ویروس هایی که ژنوم کوچک دارند پرتئین های خود را بسازند پس اگر از آنزیم داخل سلولی استفاده میکنند پس **pro** های سنتز DNA باید در سلول میزبان به میزبان کافی باشد. چون پارو و کوچک است پس یا باید سلولی را آلوده کنند که در مسیر تکثیر باشد (پارو، اریترو، آمدوتیا)

در سلولهای مغز استخوان و جنین (سقط)



یا مانند دپند و تکثیر باشد

وابسته به تکثیر ویروس دیگر در سلول هستند مثلاً آدنویا هرپس در آن سلول در حال تکثیر باشد.

B19 ← fifth disecye ← تب ، درد مفاصل ، کم خونی ، مانند سرخک را نسل میدهد.

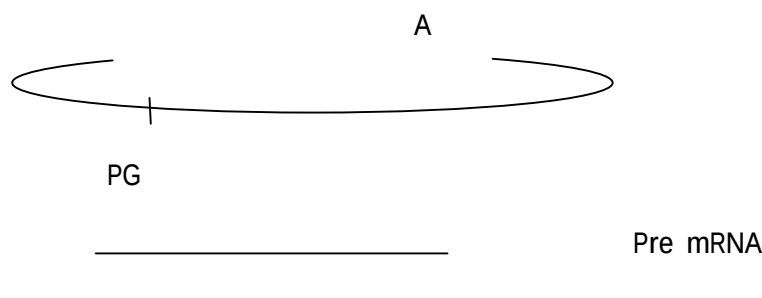
اریترو در انسان آلودگی میدهد.

در B19 از تکرار 2 پروتئین p2 p1 ، کپسید icosahedral ساخته می شود.

دوطرف hairpin دارد که توالی آنها متفاوت با هم است.

یک پروموتور p6 پروموتور در منطقه 6 قرار دارد.

و وقتی RNA pol رونویسی می کند از p6 شروع می کند و یا در اولین مکان polyodenylation خاتمه می دهد یا اولین مکان را bypass می کند و دومین خاتمه می دهد.



این ویروس ها برای آلوده کردن سلول میزبان نیاز

به رسپتور دارند در مورد B19 رسپتور آنتی ژن p یا گلوبوزاید است و در ضمن نیاز به cor هم دارد . co receptor در این مورد اینتگرین است و بنابراین ویروس به سلول نزدیک تر می شود، و بنابراین interance یا ورود این ویروس از طریق اندوستیوز است.

بعد از ورود ، ویروس در اندوزوم است که باید اندوزوم قطعه قطعه شود تا ویروس خارج شود. خیلی از ویروس ها برای خروج نیاز به محیط اسیدی دارند. و در محیط اسیدی **pro** تغییر شکل میدهد و توالی های چربی دوست **pro** در چربی اندوزوم قرار می گیرد و تمامیت غشای اندوزوم را به هم می زند و بنابراین ویروس وارد سیتوپلاسم می شود.

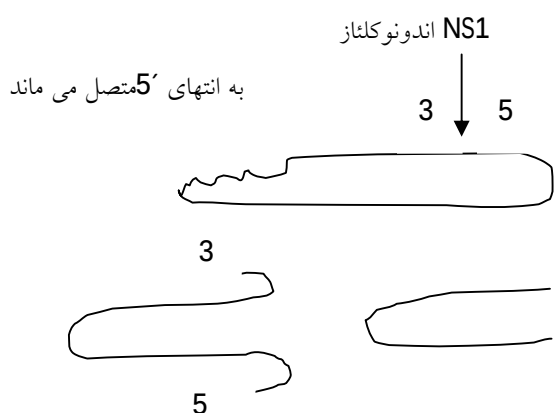
حالا باید وارد هسته شود که برای این کار میکروتوبول ها و سیتواسکلت سیتوپلاسم کمک می کند و ویروس قبل از ورود **decapsidation** می شود.

حال باید از روی **DNA** رونویسی شود که برای این کار باید **DNA** ابتدا دو رشته ای شود. **DNA** پلی مر از سلول میزبان از 3' ادامه می دهد و حالت دو رشته ای ایجاد می کند سپس **RNA** پلی مر از II سلولی از **p6** شروع به رونویسی می کند. ابتدا **pre-Mrna** ایجاد شده تا دومین مکان **Adenylation** می رود و سپس **splicing** صورت می گیرد و ژنهای ساختمانی برداشته می شود 2 نوع **mRNA** مربوط به پروتئین غیر ساختمانی ساخته می شود. این **mRNA** از هسته خارج و در سیتوپلاسم 2 نوع پروتئین غیر ساختمانی می دهد. **NS2_NS1**

NS1 اصلی تر ← عمل اندونوکلئوز-لیپازی-هلیکازی

NS2 ← تقریباً همان اعمال (کوتاهتر از **NS1** از نظر توالی)

NS1 NS2 کارهای مربوط به سنتز **DNA** مثل پلی مرازی ندارد.



حالا اندونوکلئاز می تواند در سمت 5' برش دهد.

انتهای 3' دوباره همانند سازی می کند.

این کار چندین بار تکرار و ژنوم های بهم چسبیده **concatamer** ایجاد میشود.

در مورد **B19** بسته بندی توالی های + و - به یک اندازه است.

در اصل **DNA** پاروویریده ها منفی است. ولی ممکن است گاهی + و گاهی - بسته بندی شود.

وقتی ژنوم منفی است . **Mrna** (قرار دادی مثبت است) مکمل آن است . معمولاً ژنوم ویروس منفی است.

وقتی ژنوم مثبت است ، **mRNA** شبیه آن است.

وقتی **DNA** دو رشته ای می شود اول **mRNA** ایجاد بعد تکثیر **DNA** و بعد ساخت **pro** صورت می گیرد. +

p

RNA pol می خواهد اول mRNA غیر ساختمانی را بسازد پس اول splicing

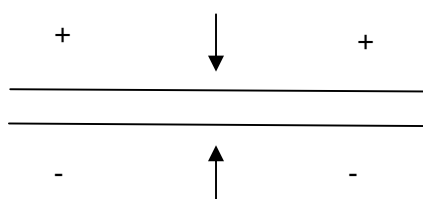
طوری صورت می گیرد که سمت pro ساختمانی حذف شود.  غیر ساختمانی NS1 و ns2 می ماند.

Early mRNA

بعد طوری splicing صورت می گیرد که سمت توالی های غیر ساختمانی حذف شود.

و pro ساختمانی p1 و p2 می ماند که به ساخت کپسید کمک می کند.

NS1 و NS2، DNA، را می برد و هر قطعه در داخل کپسید قرار می گیرد (encapsidation) برش در توالی خاص



صورت می گیرد، این توالی در کانکا تا مکرر شده.

در اول آلودگی، NS1 و NS2 وجود دارند و در مراحل بعد P1 و P2 وجود دارند و ns1 و ns2 توسط پروتئاز تجزیه می شوند.

در فاز T4، RNA POL، پروموتورهای خاصی را شناسایی و early pro ساخته می شود که در مرحله بعد را RNA pol تغییر می دهد تا پروموتور late شناسایی شود.

AAV : 8 سروتیپ (یا 9 سروتیپ) در انسان آلودگی می دهد. این ویروسها ژنوم را در داخل سلولها integrate در ژنوم سلولی می کنند پس به عنوان وکتور استفاده می شوند (ژن درمانی) تنها ویروسی که اصلا بیماری نمی دهد و بعضی ادعا کردند که جلوی سرطان هم میگیرند.

ژنوم اینها خیلی وقت ها منفی است.

دو hair pin دو طرف ژنوم است که توالی مثل هم دارند.

3 تا پروموتور دارند در مناطق 5 19 40

یک منطقه Adenylation دارد.

3 پروتئین ساختمانی دارد.

تکثیر AAV : این ویروس رسپتور FGR (Fibroblast Growth Factor) دارد

علاوه بر آن به هپاران سولفات هم متصل می شوند.

COR آنها ایستگران است.

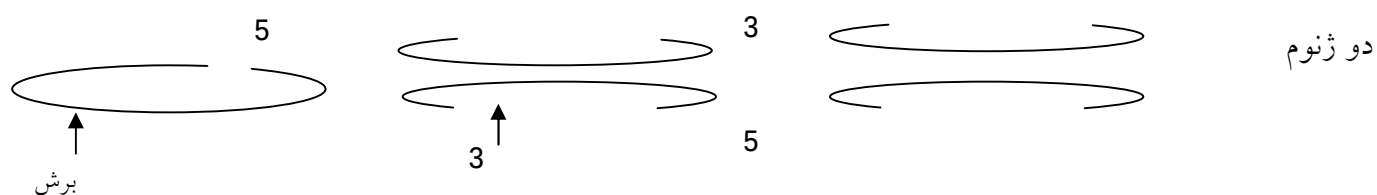
ویروس توسط اندوستیوز (coated pit) وارد می شود. از اندوزوم خارج می شود. توسط ستیراسکت به سمت هسته سلول می رود، کپسید جدا و DNA از طریق منافذ غشاء هسته وارد هسته می شود و سنتز DNA انجام می شود تا DNA دورشته ای شود.



Pre Mrna ایجاد می شود که ابتدا splicing در قسمت late انجام می شود و late حذف می شود. و سپس ژنهای early حذف می شود.

اندونوکلاز-هلیکاز-لیپاز-رونویمی از ژنهای ویروسی و سلولی را کم می کند-ایستگیشن در ژنوم سلول

← PR78-68=NS1
PR52-40=NS2



اندونوکلاز PR78

در اصل ژنوم های دو رشته ای به هم پیوسته ایجاد می شود (کانکاتومر)

و بعد برش می خورد.

وقتی هرپس نیست که به این ویروس کمک دهد DNA به صورت کانکاتومر می ماند. چون ویروس نمی تواند به تنهایی تکثیر انجام دهد. PR78 کانکاتومر را با اندونوکلاز می برد و ژنوم ویروس در میزبان انتگریت می شود تا تکثیر شود.

PR78 رونویمی از ژنوم ویروسی و سلولی را کاهش می دهد بنابراین می تواند با کاهش رونویمی جلوی سرطان را بگیرد.

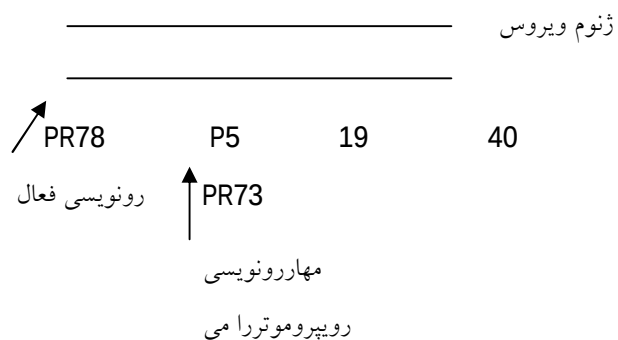
ویروس بصورت مخفی latent می ماند.

در این ویروس ها latent شدن در فیبروپلاستها (ماهیچه) انجام می شود. در این سلولها آندو وارد نمی شود که به ویروس کمک دهد پس ویروس مخفی می شود و همان جا می ماند.

حدود 20% ماهیچه انسانی ژنوم ویروس را دارد (خصوصا در کروموزوم 19)

در ماهیچه مناطق اداری تناسلی خانم ها نیز بصورت مخفی می ماند.

وقتی سلول مثلاً توسط آدنو آلوده شده پروتئین های **early** مثل **E1A** , **E1B** , **E4** کمک می کنند تا ویروس **latent** از حالت مخفی خارج شود . از حالت **eclipse** خارج شود.



چون ویروس های پارو DNA ی تک زنجیره

دارند حساس هستند و موتاسیون در آنها زیاد

است.

در ویروس های DNA دار کاملاً موتاسیون زیاد است ولی در پارو بیشتر است.

PR=Replication protein

B19 از طریق تنفس وارد می شود. 10 روز بعد وارد گلبول قرمز و پیش سازها می شود و می توان ویروس را از خون با **PCR** ، **detect** کرد.

3-4 روز بعد از ویرمی ، پادتن علیه **B19** ایجاد می شود. و بعد بثورات جلدی ایجاد می شود قبل از ویرمی خستگی ، سر درد و ... ایجاد می شود.