

تظاهر خصوصیات ژنهای ویروسهای حیوانی

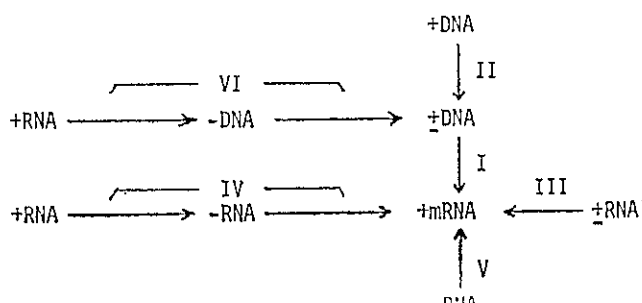
دکتر سیرس یزدانی *

مقدمه

از ریپوزم‌های سلولی و عوامل لازم دیگر که در سلول موجود است mRNA های خود را سنتز مینماید و هنگامیکه این سنتز پایان یافت عمل تقسیم ویروس نیز پایان میپذیرد، یعنی در حقیقت دو عمل مختلف توأماً با هم انجام میشود، که یکی ساخته شدن یک زنجیر ثانوی ویروسی و دیگری ساخته شدن یک زنجیر mRNA برای ساختن پروتئین و یا آنزیم‌های لازم میباشد. هنگامیکه سنتز mRNA ویروسی پایان پذیرد عمل تقسیم ویروس نیز پایان یافته تلقی میشود و بعد از آن فقط تغییرات کوچکی در عمل الگوبرداری (ترانس‌لین) آن انجام میگردد.

سیستم ژنتیکی ویروس

برای سنتز mRNA در هر ویروس یک مکانیسم اختصاصی وجود دارد که بستگی به ساختمان ژنتیکی آن ویروس دارد. شکل شماره یک راههای مختلف سنتز mRNA را بوسیله ویروسهای مختلف نشان میدهد. در شکل زیر برای یکنواخت نشان دادن آن mRNA را بصورت RNA + نشان میدهم که برای همه سیستم‌های ویروسی بهمین طرز نشان داده شده است. همه قسمتهای این شکل تا حدود زیادی در مورد گروههای مختلف ویروسی ثابت شده‌اند و فقط در مورد گروه VI که بعداً ذکر خواهد شد موارد استثناء وجود دارد.



بنظر می‌آید که انواع ویروس‌های حیوانی خیلی زیاد و غیر قابل شمارش باشند. ولی از آنجائیکه تقسیم بندی بسیاری از ویروسها در سطح ملکولی بطور کامل انجام شده است از این رو شباهت زیادی بین گروههای مختلف شناخته شده بوجود آمده است. ویروسها را میتوان بدسته‌های مختلف تقسیم نمود که هر یک راه مخصوص بخود در انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک نسل به نسل بعدی داشته و نیز دارای روش اختصاصی در بروز و تظاهر آن میباشند در حالیکه در بعضی از موارد اطلاعات جامعی در مورد انتقال خصوصیات ژنتیکی برای همه ویروسها وجود ندارد ولی میتوان راه انتقال خصوصیات ارثی را در سیستم‌های مختلف ذکر و آنها را در دسته‌های مشخص قرار داد. در این مقاله بحث مختصری در باره طرز عمل هر یک از گروهها بر روی سلول میزبان بعمل خواهد آمد.

رل اصلی RNA پیام‌رسان (mRNA)

از نظر سیر تکاملی موجودات زنده، تکامل ویروسها تا آن حد انجام شده که میتوانند دو عمل زیر را به خوبی انجام دهند:

۱- تقسیم و دو تاشدن ماده ژنتیکی ۲- کنترل انتقال اطلاعات توارثی بوسیله مواد ژنتیکی. مکانیسم مخصوصی که ویروس جهت انجام یافتن عمل تقسیم و الگوبرداری (Translation) بکار میبرد به سیستم ژنتیکی ویروس (Viral genetic system) موسوم است [۱] نتیجه‌انتهائی کار این سیستم عبارت از مواد ژنتیکی جدید و اسیدریبونوکلئیک پیام‌رسان (mRNA) میباشد. کلیه ویروسها در هنگام تقسیم باید mRNA های اختصاصی خود را سنتز نمایند. اثبات این حقیقت باین وسیله است که ویروس در سلول میزبان با استفاده

* گروه ساخت و کاربرد دارو

گروه I

گروه يك شامل ویروسهائی هستند که ساختمان DNA آنها دو رشته‌ای است. این ویروسها مانند سلولها عمل الگو برداری (ترانس کریپشن) را بصورت آسی متریک و غیر متجانس انجام میدهند نتیجتاً يك رشته mRNA ساخته میشود و چون در ویروسهای مختلف mRNA های مختلف از رشته‌های mRNA بوجود میآیند در حقیقت نشان دادن آنها با علامت + یا - کاملاً مفهوم نیست معذک میتوان این علائم را بکار برد.

گروه II

گروه II شامل ویروسهائی هستند که ماده ژنتیکی آنها از يك رشته DNA ساخته شده و دارای پلاریته‌ای شبیه mRNA میباشند. بنظر میرسد هیچ نوع ویروسی با DNA تك رشته‌ای تا بحال شناخته نشده است که يك رشته mRNA مکمل بسازد معذک ویروسهائی که دارای رشته‌دائی با پلاریته دوگانه هستند و در يك گروه میباشند قبلاً شناخته شده‌اند.

گروه III

در این گروه ویروسهائی که ژن آنها دارای رشته دوگانه از جنس RNA میباشند قرار دارند. mRNA برای این گروه از ویروسها نماینده ترانس کریپت غیر متجانس ژنها میباشد. ویروسهای موجود در این گروه در چند قسمت از ساختمان خود بصورت دور رشته‌ای میباشند و هر يك از این قسمتها شامل اطلاعات خاصی برای سنتز یکی از پروتئینها میباشد.

گروه IV

در این گروه ویروسهائی که دارای ماده ژنتیکی تك رشته‌ای از جنس RNA میباشند قرار گرفته‌اند. mRNA آنها از نظر ساختمان پایه‌های پورینی و پیریمیدینی و همچنین ردیف بندی آن نظیر RNA ویریون (Virion) میباشد. در مورد ویروس پایوچین بنظر میرسد که mRNA هم از نظر اندازه و هم از نظر قرار گرفتن و ردیف بازهای پورینی و پیریمیدینی نظیر mRNA ویریون میباشد و نیز چنین بنظر میرسد که کلیه پیکورنا ویروسها نیز جزء این گروه محسوب میشوند. دلیل قرارداد آن آرپو ویروسها در این گروه این است که میتوان اسید نوکلئیک بیماری‌زای آنها را بطور خالص جدانمود. برای اینکه گروه چهارم ویروسها بتوانند mRNA را سنتز نمایند بایستی اول الگوی منفی «-» یا مکمل رشته mRNA را بسازند. [۲]

گروه V

در این گروه ویروسهائی که ماده ژنتیکی آنها بشکل تك رشته از جنس mRNA میباشند قرار گرفته‌اند. ردیف بازهای پورینی و پیریمیدینی آنها مکمل mRNA بوده و بنابراین سنتز mRNA آنها باعث انتقال اطلاعات از يك رشته منفرد RNA به رشته RNA مکمل خود میگردد [۳]. ویروس (Vesicular Stomatitis Virus) VSV یکی از نمونه‌های بارز این گروه میباشند [۳] همچنین تصور می‌رود که ویروس (Newcastle Disease Virus) NDV و ویروس آنفلوآنزاء [۴] و آنفلوآنزاء (m) احتمالاً جزء این گروه میباشند. بنابراین این گروه شامل کلیه ویروسهای رابو، میکسو و پارامیکسو- ویروسها میباشند. در واقع اگر میکسو ویروسها جزء این گروه طبقه بندی شوند بنابراین ژن بعضی از اعضا این گروه دارای مولکول RNA میباشند که در موقع ترانس کریپشن فقط قسمت‌هایی از آن الگو برداری می‌شود (VSV و NDV) [۴]. در حالیکه سایر اعضا این گروه دارای ژنهائی هستند که از چند قطعه RNA ساخته شده‌اند (آنفلوآنزاء) [۵]

گروه VI

این گروه شامل ویروسهای تومرزی RNA و همچنین ویروسهائی که در ساختمان خود در هنگام رشد دارای DNA بینابینی و RNA يك رشته‌ای هستند میباشند. برای قرارداد این ویروسها در شکل فوق لازم است که مقدار زیادی برشواهد موجود بیفزائیم زیرا هنوز DNA داخل سلولی يك عامل فرضی بوده و خواص mRNA بطور کامل شناخته نشده‌است. بهر حال با بکار بردن جلوگیری کننده‌های متابولیکی [۶] و همچنین اثبات وجود پلی‌مرز RNA وابسته به DNA در ویرونیهای این ویروسها [۷] وجود DNA بینابینی را بشدت ثابت میکند. از طرفی آسانترین راه برای بررسی DNA در این شکل عبارت از ترانس کریپشن آسیمتری است که منجر به سنتز RNA ویریون و mRNA میگردد. باید دانست که هر دو گونه RNA دارای ردیف بندی پایه‌های متشابه میباشند. تعداد زیادی ویروس وجود دارد که اطلاعات امروزی درباره آنها ناقص است و نمیتوان آنها را در شکل شماره يك قرارداد. بهر حال بتدریج که عمل ترانس کریپشن آنها روشن میشود جای آنها نیز در این شکل معلوم میگردد و یاباید جاهای جدیدی برای آنها بوجود آورد.

است که RNA موجود در آن دارای همان ساختمانی است که mRNA دارد. پولیویروسها

بدر نظر گرفتن مطالب فوق میتوان ویروسهای مختلف را از نظر بیولوژی مولکولی بررسی و خواص مشترک آنها را مطالعه نمود. ویروس پولیونومونه اولیه یا پروتوتیپ دسته‌ای از ویروسها میباشد که بخوبی شناخته شده و بنام پیکورنا- ویروس نامیده میشوند. مشکل اساسی که برای این دسته از ویروسها در شکل شماره (۱) وجود دارد عبارت از مکانیسم سنتز RNA تکمیلی (رشته منفی-) و مکانیسم سنتز RNA ویروس است. بررسی بر روی این دو شکل باعث گردید که مکانیسم سیستم ژنتیکی پیکورنا ویروسها بخوبی شناخته شود زیرا این دسته از ویروسها هر دو عمل الگوبرداری (ترانس کریپشن) و تقسیم را تماماً انجام میدهند. وجود رشته‌های مکمل یعنی منفی و مثبت در سلول باثبات رسیده و خواص بعضی از مواد بینابینی مورد تحقیق قرار گرفته است [۲] ولی عدم امکان روشهای تجربی در آزمایشگاه که بتوان مراحل مختلف را در سطح مولکولی فهمید پیشرفت آنها دچار اشکالاتی ساخته است.

یکی از خصوصیات سیستم ژنتیکی ویروس پولیوی که نتایج اعجاب آوری داشته است عبارت از وجود یک مولکول mRNA است که الگوی سنتز تعداد زیادی پلی پپتیدهای ویروسی میباشد [۲-۱۱]. کشف این موضوع در اول زیاد قابل توجه نبود زیرا چنین تصور میرفت که عمل mRNA مانند mRNA پلی سیسترونیک Polycistronic در باکتریها میباشد ولی در بررسی سنتز پروتئینها در سلولهای عفونت یافته توسط ویروسها نشان داده شد که مکانیسم ناشناخته‌ای وجود دارد که آنها مربوط به mRNA میداند و mRNA ای که یک زنجیر پلی پپتیدی دارد وزن مولکولیش در حدود ۲۵۰۰۰۰ دالتون بوده و زنجیر پلی پپتیدی آن بوسیله آنزیمهای پروتئولیتیک هضم میشود تا در نتیجه پروتئینهای کوچکتر ویروسی تهیه شود و تکمه‌ها تشکیل شوند. این مولکول بزرگ حداقل در سه مرحله انجام میشود مرحله اول پلی پپتیدهای کوچکتری از زنجیر طولانی پلی پپتید (هنگامیکه در حال ساخته شدن است) پیدا میشود بنابراین دلیل عدم وجود پلی پپتیدهای با وزن مولکولی بزرگ در سلولهای عفونت یافته این است که این زنجیرهای پلی پپتیدی بزرگ قبل از کامل شدن شکسته میشوند.

مرحله دوم: در این مرحله هضم شدن که آهسته تر انجام

تصویر عمومی سیستمهای ژنتیکی ویروسها عبارت از ترانس کریپشن و تقسیم میباشد [۱] در شکل شماره یک تقسیم ویروس بجز در چند مورد که ترانس کریپشن و تقسیم تماماً انجام میگردد حذف شده است زیرا اطلاعات امروزی ما راجع به تقسیم RNA ویروسی خیلی کم میباشد. ویروسهایی که دارای سیستمهای ترانس کریپشنال برابر هستند ممکن است دارای سیستمهای تقسیم متفاوت باشند که لزوماً باید گروه این ویروسها را برای طبقه بندی بهتر توسعه داد.

انواع آنزیم پلی مر از اسید نوکلئیک ویروسها

در سالهای اخیر یکی از موارد مهم الگوبرداری (ترانس- کریپشن) سیستمهای ویروسی حیوانات روشن شده است در این نوع ترانس کریپشن رل آنزیم پلی مر از اسید نوکلئیک وابسته به ویروس بخوبی روشن شده است. این ماده اولین دفعه بصورت RNA پلی مر از وابسته به DNA در ویروس واکسین کشف شد [۸] یکسال بعد از آن آنزیم پلی مر از وابسته به RNA دو رشته‌ای در رتو ویروسها کشف شد و مشخص گردید چگونه عمل الگوبرداری ویروسها انجام میگردد و سلسله مراتب ترانس- کریپشن در این ویروسها روشن شد. اخیراً با کشف انواع ترانس- کریپتاز وابسته به ویروس VSV [۹] و NDV [۱۰] روشن شده که این آنزیم بطور کلی در کلیه ویروسها وجود دارد و بالاخره DNA پلی مر از وابسته به RNA در ویروسهای RNA تو مرزا باعث گردید دانشمندان پی-باین حقیقت ببرند که اولین عمل بعد از وارد شدن اسید نوکلئیک ویروس بداخل سلول عبارت از انتقال اطلاعات از یک اسید نوکلئیک به اسید نوکلئیک دیگر میباشد.

آنزیمی که مسئول این انتقال میباشد در ویروس وجود دارد. کشف پلی مر ازها در ویروسها باعث حل قسمتی از مشکلات ویروس شناسی گردید. در ویروس شناسی اغلب این سوال پیش میآید که بچه دلیل اسید نوکلئیک بیماری را فقط در بعضی از ویروسها وجود دارد؟ جواب این مسئله بدین نحو توجیه شده است که هر گاه پلی مر ازها در ویروس وجود داشته باشند اسید نوکلئیک نمیتواند بیماری را بسازد و هر گاه اسید نوکلئیک بیماری را باشد پلی مر ازها در ویروس وجود نداشته و یا اگر وجود داشته باشد رل اصلی بعهد آن محول نشده است. در آر بو ویروسها بیماری را بودن RNA باعث شده که آنها را در گروه V قرار دهند. بیماری را بودن RNA این ویروس دلیل بر این

ویروس‌های تومرزی RNA

همانطور که قبلاً یادآور شدیم سیستم ژنتیکی ویروس‌های RNA تومرزا شناخته نشده است ولی میتوان ساختمان صحیح آنها را تا حدودی حدس زد. وجود مولکول DNA واسطه‌ای را در این گروه از ویروس‌ها میتوان به دلایلی ثابت کرد.

یک دسته از این دلایل از تأثیر جلوگیری کننده‌های متابولیکی بر روی سلول بدست می‌آید و دسته دیگر عبارت از مختل کردن عملیات طبیعی در داخل سلول است [۱۴، ۱۵، ۱۶]. در این عملیات عوامل متغیر قابل اندازه‌گیری عبارت از ایجاد ویریون و یا ترانس فرمیشن شکل ظاهری و یا هر دو میباشد.

شواهد دیگر عبارت از اثبات وجود آنزیم DNA پلی مرز وابسته به RNA (RNA-dependent DNA polymerase) در ویروس‌های تومرزی RNA [۱۶، ۷] میباشد. این دسته اخیر از شواهد بعنوان قویترین دلیل بوجود DNA واسطه‌ای است ولی در واقع این آزمایش نشان میدهد که چگونه DNA واسطه‌ای تشکیل و ساخته میشود.

دسته سوم شواهد و شاید مستدلترین آنها عبارت از وجود مسلم DNA در سلولهای عفونت یافته بوسیله ویروس‌های تومرزا میباشد. بهر جهت تا وجود دلایل بالا در آتیه شواهد قویتری برای اثبات وجود DNA واسطه‌ای لازم است.

اخیراً دو طرز عمل آنزیم DNA پلی مرز ویریون را در ویروس‌های تومرزا از نوع RNA مورد بررسی قرار داده‌اند که دو سؤال زیر را پیش آورده است:

۱- آیا آنزیم DNA پلی مرز از ساختن مولکول DNA را از واحدهای اولیه شروع میکند و یا احتیاج به زنجیر DNA مقدماتی دارد؟

۲- آیا این آنزیم در واقع DNA پلی مرز وابسته به RNA است؟ یعنی در این مورد ترجیح میدهد که الگوی RNA را بکاربرد یا الگوی DNA را؟

این سؤالات مورد بررسی قرار گرفته و نتایج زیر حاصل شده است. آنزیم DNA پلی مرز که ویروس‌های تومرزی نوع RNA میسازند برخلاف پلی مرزهای دیگری که همراه سیستم‌های اسید نوکلئیک هستند در حقیقت اسید نوکلئیک را کم کم به زنجیر اولیه اضافه میکنند و برای اثبات این موضوع لازم است که الگوی هم‌پولی مرز را بجای الگوی واقعی اسید نوکلئیک بکار برند زیرا خصوصیات آنها بهتر قابل کنترل

میگردد باعث تکه تکه شدن پلی پپتیدهای بوجود آمده در مرحله اول میشود. قطعه قطعه شدن و ایجاد سه قطعه از زنجیر پلی پپتیدی اولیه نمونه بارزی از این نوع هضم شدن میباشد. نیمه عمر زنجیر پلی پپتیدی اولیه در حدود ۱۵ دقیقه است.

مرحله سوم: نوع دیگری از قطعه قطعه شدن وجود دارد که فقط در یک مورد شناخته شده است باین ترتیب که یکی از پروتئین‌های پوششی به دو قطعه تقسیم شده و این عمل هنگامی صورت میگیرد که RNA با پروتئین ویروس جمع شود و ایجاد ویروس کامل نماید [۱۲]. اولین ساختمان ویروس که بوجود می‌آید از نظر کریستالوگرافی یک بیست سطحی میباشد که از ۶ واحد فرعی تشکیل شده و هر واحد از سه پروتئین ساخته شده است [۱۱]. هنگامیکه RNA برای ایجاد ویروس باین ساختمان افزوده میگردد یکی از پلی پپتیدها در هر یک از ۶ واحد فرعی قطعه قطعه میگردد. این عمل قطعه قطعه شدن نقطه هنگامی صورت میگیرد که به پروتئین پوششی اولیه افزوده گردد اگر سنتز RNA انجام نگیرد این عمل قطعه قطعه شدن نیز انجام نمیشود.

ویروس‌های استوما تیت و زیکولر

گروه V ویروس‌ها در نتیجه دو نوع تجربه شناخته شده‌اند. در تجربه اول وقتی مولکولهای mRNA روی پلی ریوزم‌های ویروس VSV را بطور خاص تهیه نمایند دیده میشود که این مولکولها نسبتاً کوچک هستند و وزن مولکولی آنها از $10^6 \times 4/2$ دالتن تجاوز نمیکند و بصورت تک رشته‌ای میباشند که بطور متناسب با ویریون RNA ایجاد هیبرید می نمایند [۳]. در تجربه دوم نشان داده شده است که آنزیم RNA پلی مرز ویروسی باعث ساخته شدن مولکولهای کوچک RNA میشود که همه این مولکولها دارای قالب یک رشته‌ای هستند. این دو تجربه توأم نشان داد که عمل الگو برداری VSV با سایر ویروس‌های شناخته شده قبلی متفاوت است. وجود مقدار زیادی NVD (ویروس بیماری نیوکاسل) RNA تکمیلی در داخل سلول و مقایسه آن با مقدار کم RNA NDV ویروسی [۴] دلیل بر این است که ویروس بستگی نزدیکی با VSV دارد و اخیراً کشف ترانس کریپتاز در ویروس NVD دلیلی دیگر بر اثبات نظریه بالا میباشد و پیدایش RNA پلی مرز در ویروس آنفلوانزا [۱۳] ثابت میکند که میکسو ویروسها نیز جزء این دسته میباشند ولی باید دانست که راجع به ساختمان mRNA این ویروسها اطلاعات زیادی در دست نیست.

نتیجه: ویروسهائیکه دارای دورشته DNA هستند میتوانند مانند سلولها مواد ژنتیکی خود را بصورت يك مولکول كاملاً متشابه ساخته و تقسیم شوند. ویروسهائیکه دارای انواع دیگر مواد ژنتیکی هستند برای عمل ترانس کریپشن و تقسیم خود احتیاج به سیستمهای بخصوصی دارند. مجموعه عملیات این سیستمها منجر به ایجاد مواد ژنتیکی ویروسی میگردد. ویروسها را ممکن است بر حسب سیستمهای ژنتیکی آنها تقسیم بندی نمود. عناصر اصلی و هسته مرکزی در بسیاری از سیستمهای ویروسی آنزیم پلیمراز میباشد که توسط ویروس حمل میگردد و همین پلیمراز است که باعث انتقال اطلاعات از يك اسید نوکلئیک به اسید نوکلئیک دیگر میگردد و این احتمالاً اولین عملی است که در تقسیم ویروس انجام میشود.

مقایسه خصوصیات ژنها در سه گونه مختلف ویروسی نشان میدهد که خصوصیات این سیستمها باهم متفاوت است. پیکورنا ویروسها چندین نوع پروتئین را یکجا در يك زنجیر پلیپپتیدی میسازند. رابدو ویروسها و پارامیکسو ویروسها چندین ژن را در يك رشته RNA خود دارند ولی بطور جداگانه رشتههای RNA مکمل خود را میسازند و بالاخره ویروسهای نومرزا از جنس RNA احتمالاً اطلاعات ژنتیکی خود را اول از RNA به يك مولکول DNA منتقل کرده و سپس مولکولهای RNA جدیدی از روی این الگو تهیه می کنند.

است. از بررسی تحقیقاتی که اخیراً انجام شده است نتایج زیر خلاصه میگردد:

۱- آنزیم DNA پلیمراز نمیتواند ساختن يك مولکول رابدو از اجزاء اولیه شروع نماید و حداقل يك زنجیر کوتاه نوکلئوتیدی بعنوان الگوی اولیه برای شروع کار لازم دارد. این خصوصیات آنزیم پلیمراز مانند سایر آنزیمهای این گروه و برخلاف آنزیمهای RNA پلیمراز است که میتوانند سنتز خود را از يك نوکلئوزید تری فسفات شروع نمایند.

۲- این آنزیم پلیمرازهای جنس RNA را بر پلیمرهای جنس DNA ترجیح میدهد ولی باید دانست که این عمل يك حقیقت مطلق نیست و موارد استثنائی نیز وجود دارد.

ارتباط مطالب ذکر شده با بیولوژی سلولی - از مطالب فوق چنین بر میآید که تا حدود زیادی ساختمان سیستمهای ژنتیکی ویروسی روشن شده است ولی باید دانست در بعضی از موارد لازم است که اطلاعات زیادتری بدست آید و یا حتی تئوریهای جدیدی ارائه شود. در حال حاضر سرعت پیشرفت ویروس شناسی بقدری زیاد است که تا چند سال دیگر بسیاری از مسائل این رشته از بیولوژی بطور کامل حل خواهد شد. بابررسی و پیشرفت در این رشته از بیولوژی بسیاری از مسائل دیگر نیز مانند سنتز پروتئینها، RNA-Dependent Transcription سلولی و RNA-dependant DNA.Synthesis روشن خواهد شد.

REFERENCES

- 1- Baltimore, D., Viral genetic systems, Trans. N.Y. Acad. Sci., in press, 1971.
- 2- Baltimore, D., The replication of picornaviruses, 101-176. In H B. Levy, 1971. (ed) The biochemistry of viruses. M. Dekker, N.Y. 1969.
- 3- Huang, A S., D. Baltimore, and M. Stampfer. *Virology* 42: 946-957, 1970.
- 4- Bratt, M.A, and W.S. Robinson, *J. Mol. Biol.* 23: 1-21, 1967,
- 5- Duesberg, P.H., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 59: 930-937, 1968.
- 6- Temin, H.M. Formation and activation of the provirus of RNA sarcoma viruses, 233-249, In R.D. Barry and B.W.J. Mahy (ed), The Biology of large RNA viruses. Academic press Inc., N.Y. 1970.

- 7- Temin, H.M. and S. Mizutani. *Nature* (London), 226: 1211-1213, 1970.
- 8- Munyon, W., E. Paoletti and J.T. Grace, *J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 58: 2280-2287, 1967.
- 9- Baltimore, D. and A.S. Huang., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 66:572-576, 1970.
- 10 Huang, A.S., D. Baltimore and M.A. Bratt, *J. Virol.* 7: 389-394, 1970.
- 11- Baltimore, D., Polio is not dead, P. 1-12. In M. Pollard (ed.), *From molecules to man*, vol.7, *Perspective in Virology.* Academic Press Inc., N.Y., 1971.
- 12- Jacobson, M.F., and D. Baltimore., *J. Mol. Biol.* 33: 369-378, 1968.
- 13- Chow, N.L., and R.W. Simpson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 68: 752-756, 1971
- 14- Bader, J.P. Metabolic requirements in Rous sarcoma virus replication, 697-708. In J.S. Colter and W. Paranchych (ed.), *The molecular biology of viruses.* Academic Press, Inc. N.Y., 1967.
- 15- Temin, H.M. Studies on carcinogenesis by avian sarcoma viruses. P. 709-715, J.S. Colter and W. Paranchych (ed), *The molecular biology of viruses.* Academic Press Inc. N.Y., 1967.
- 16- Baltimore, D., *Nature.* (London). 226: 1209-1211, 1970.