

Virüsler

Prof. Dr. Bektaş TEPE

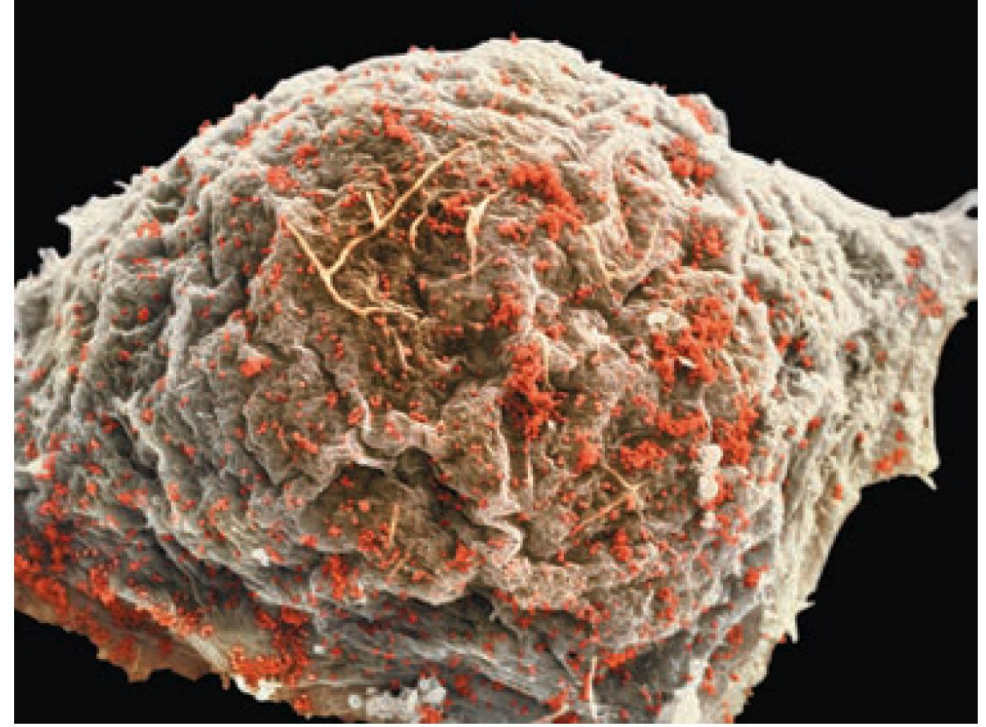
Genel Biyoloji

Bölüm 19



Virüsler: Ödünç Alınmış Bir Yaşam

- Yanda HIV ile enfekte olmuş insan bağışıklık hücrelerinden yeni virüslerin (kırmızı renkte) salındığı görülmektedir.
- Virüs, genetik bilgisini hücreye aktararak hücreyi ele geçirir ve kendisi için yeni virüsler üretirir.
- HIV tedavi edilmezse bağışıklık sistemi hücrelerini yok ederek AIDS'e yol açar.
- Virüsler, bir konak hücre yoksa üreyemez ve metabolik etkinlik gösteremez.





Virüsler Canlı mı?

- Eşeyli ve eşeysiz çoğalamazlar; ancak konak hücre içindeyken çoğalabilirler.
- Metabolizma yapmaz, enzim veya enerji üretmezler.
- Genetik materyal + protein kılıf gibi çok basit yapılardan oluşurlar.
- Bilim insanları virüsleri canlı ile cansız arasında “gri bölgede” değerlendirir.
- Yani araştırmacıların tabiriyle “virüsler ödünç alınmış bir hayat” sürerler.

İZLE



Virüsler ve Moleküler Biyolojinin Doğuşu

- İlk moleküler biyoloji çalışmaları bakterileri enfekte eden virüslerle yapılmıştır.
- Genlerin nükleik asitlerden oluştuğuna dair kanıtlar bu çalışmalarla elde edilmiştir.
- DNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyon gibi temel süreçler virüs araştırmalarıyla aydınlatılmıştır.
- Virüsler, modern biyolojinin gelişimine büyük katkı sunmuştur.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Virüslerin Keşfi: Tütün Mozaik Hastalığından Doğan Bilim

- Tütün mozaik hastalığı bitkilerde gelişme geriliği ve mozaik lekelenmeye yol açar.
- 1883'te Adolf Mayer, hastalık etkeninin bitki özsuyuyla taşındığını keşfetti.
- Etkenin bakteri olmadığını düşündü, fakat sebep olarak yine küçük bakterileri işaret etti.

Bi Dünya Biyoloji

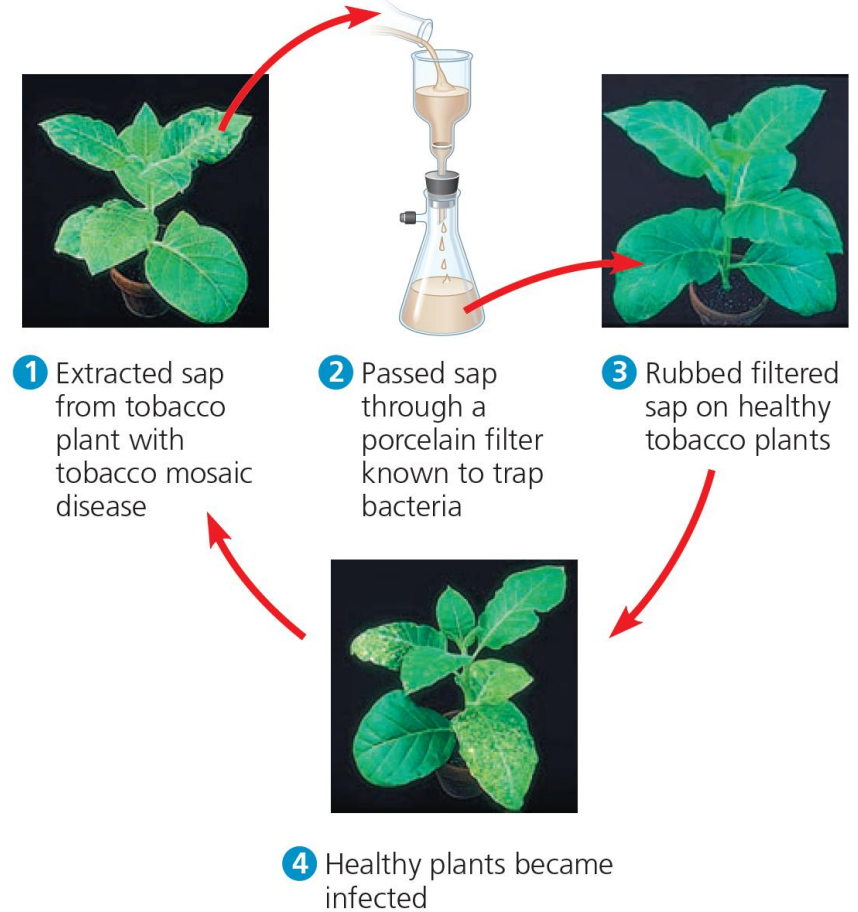


Bektaş Tepe
gezimania_tr



Filtre Deneyi ve Şaşkınlık!

- Dmitri Ivanowsky, enfekte bitki özsuğunu bakteri tutucu filtreden geçirdi.
- Buna rağmen özsu hastalığı hâlâ bulaştırmaya devam etti.
- Ivanowsky yine de sorumlu etkenin çok küçük bakteriler olduğunu düşündü.





Bilimsel Dönüm Noktası: Bir Virüsün Tanımlanışı

- Martinus Beijerinck, yaptığı çalışmalarla önemli bir sonuca ulaştı.
- Enfekte özsudaki etken konak hücre içinde kendini kopyalayabiliyordu.
- Bu ajan, laboratuvar ortamında besi yerinde çoğalmıyordu.
- Böylece bakterilerden çok daha küçük ve daha basit yeni bir enfeksiyöz parçacık tanımlandı.
- Beijerinck, ilk kez "virüs" kavramını bilim dünyasına kazandıran kişidir.



İZLE



Virüsün Görülmesi: Elektron Mikroskopunun Gücü

- 1935'te Wendell Stanley, tütün mozaik virüsünü (TMV) kristal halde izole etti.
- Daha sonra geliştirilen elektron mikroskopları, virüslerin ilk kez görselleştirilmesini sağladı.
- TMV ve pek çok virüs bu sayede detaylandırıldı.
- Böylece viroloji modern bir bilim dalı hâline geldi.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



Virüslerin Boyutları ve Genel Yapısı

- En küçük virüsler sadece 20 nm çapındadır; bu, bir ribozomdan bile küçüktür.
- En büyük virüsler ise yaklaşık 1,500 nm (1.5 μ m) olup ışık mikroskopuyla ancak görülebilir.
- Stanley'in virüsleri kristalleştirmesi, virüslerin hücre olmadığını düşündüren önemli bir keşif olmuştur.
- Virüs yapısı nükleik asit + protein kılıf ve bazı türlerde buna ek zar yapısı içerir.





Viral Genomların Çeşitliliği

- Virüs genomu DNA ya da RNA olabilir; çift ya da tek iplikli farklı yapılar görülebilir.
- Genom çoğunlukla tek bir lineer ya da dairesel molekül şeklindedir.
- Bazı virüslerde genom birden fazla nükleik asit molekülünden oluşabilir.
- Gen sayısı oldukça değişkendir: 3 gen içeren virüslerden 2.000 gene sahip olanlara kadar geniş bir yelpaze bulunur.



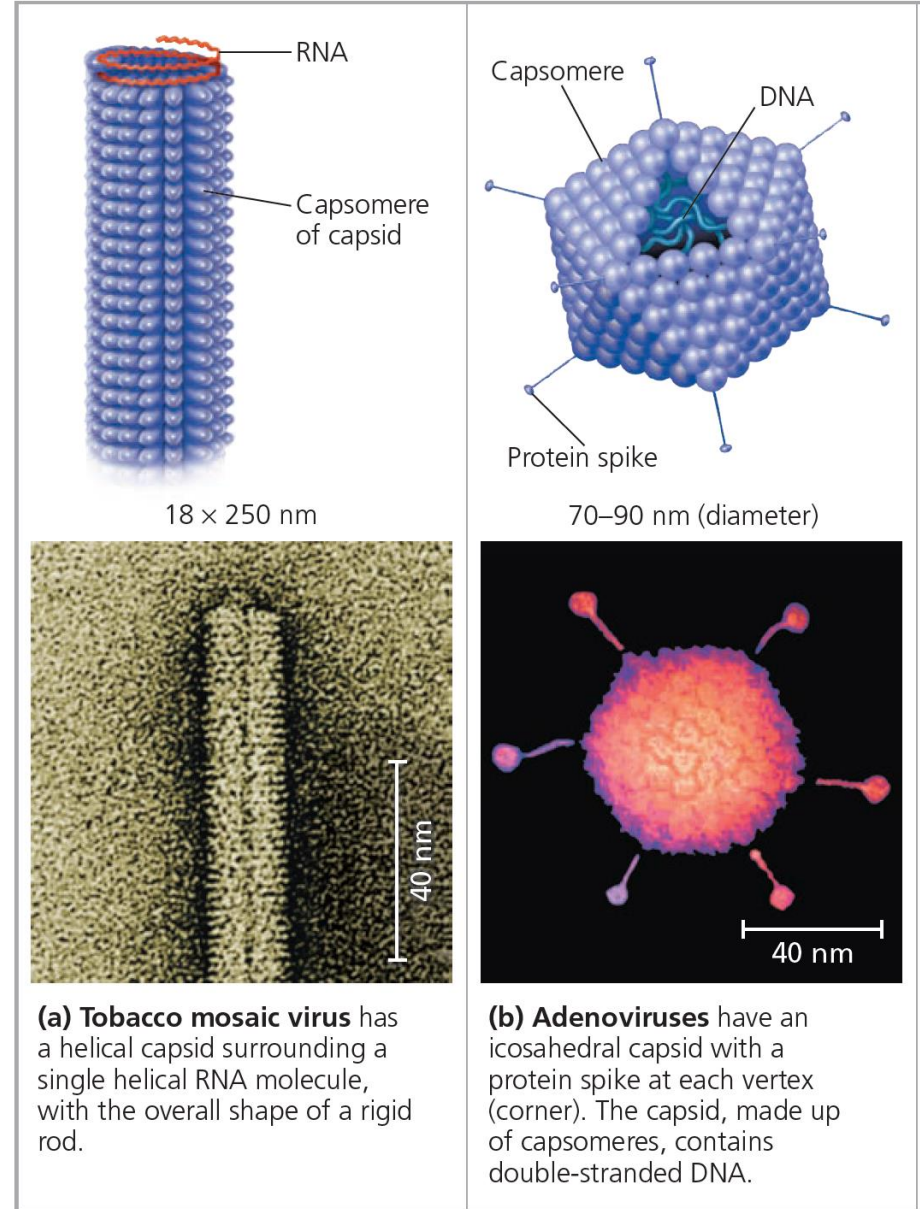
Kapsid: Viral Genomu Saran Yapı

- Viral genomu çevreleyen protein kılıfa kapsid adı verilir.
- Kapsidler; çubuksu, çok yüzlü veya daha karmaşık şekillerde olabilir.
- Kapsidler kapsomer adı verilen çok sayıdaki protein alt biriminden oluşur.
- Kapsid protein çeşitliliği azdır; fakat sayıları çok fazladır.



Helikal ve İkozaderal Virüs Yapıları

- Tütün mozaik virüsünde (TMV) kapsid helikal şekilde düzenlenmiştir (a).
- Adenovirüsler gibi hayvan virüslerinde 20 üçgen yüzeyli ikozahedral bir kapsid bulunur (b).
- Bu yapılar virüsün konak hücreyi tanıma ve bulaşma özelliklerinde önem taşır.
- Kapsomer dizilişi virüsün geometrik şeklini belirleyen temel unsurdur.



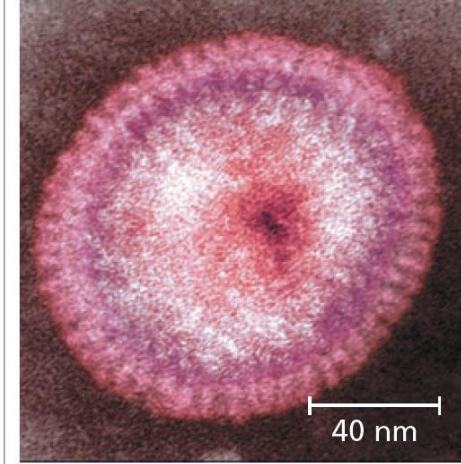
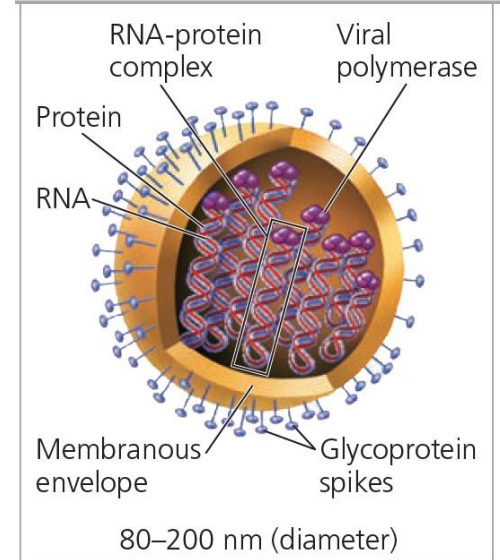
(a) Tobacco mosaic virus has a helical capsid surrounding a single helical RNA molecule, with the overall shape of a rigid rod.

(b) Adenoviruses have an icosahedral capsid with a protein spike at each vertex (corner). The capsid, made up of capsomeres, contains double-stranded DNA.



Viral Zar (Envelope) ve Enfeksiyon Avantajı

- Bazı hayvan virüslerinde kapsidi çevreleyen membran yapıda bir zarf bulunur.
- Bu zarf konak hücre membranından türediği için fosfolipid ve protein içerir.
- Aynı zamanda virüse ait glikoproteinler ve bazı viral enzimler de bu yapıya dahildir.
- Zar, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırır.

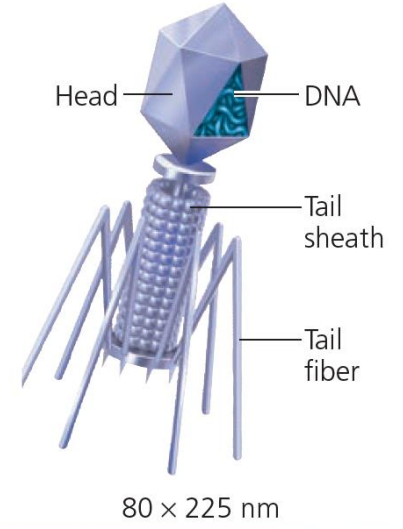


(c) Influenza viruses have an outer envelope, studded with glycoprotein spikes, that contains eight double-helical RNA-protein complexes, each associated with a viral polymerase.



Bakteriyofajlar: En Karmaşık Kapsid Yapıları

- Bakterileri enfekte eden virüslere bakteriyofaj ya da faj denir.
- İlk çalışılan fajlar *E. coli* bakterisini enfekte eden T serisi fajlardır.
- T2, T4 ve T6 gibi “T-çift seri” fajlar benzer bir yapıya sahiptir.
- DNA içeren uzamış ikozahedral baş ve hücreye tutunan kuyruk lifleri vardır.



(d) Bacteriophage T4, like other “T-even” phages, has a complex capsid consisting of an icosahedral head and a tail apparatus. T4's double-stranded DNA is enclosed in the head.





Birkaç Parçayla Çok Büyük İş

- Fajlar; baş, kuyruk ve liflerden oluşan yalın bir organizasyona sahiptir.
- Bu yapılar sayesinde bakteriye tutunur, delik açar ve DNA aktarımı gerçekleştirir.
- Basit yapılarına rağmen yüksek enfeksiyon gücüne sahiptirler.
- Bir sonraki aşamada bu yapıların yeni virüs üretimindeki rolünü inceleyeceğiz.



İZLE



Virüsler Sadece Konak Hücrede Çoğalabilir

- Virüslerin metabolik enzimleri ve protein sentezleme donanımları yoktur.
- Bu nedenle yalnızca bir konak hücrenin içinde çoğalabilirler.
- Konak dışında sadece genetik bilgi taşıyan paketlenmiş parçacıklar hâlinedirler.
- Bu özellik virüsleri zorunlu hücre içi paraziti konumuna getirir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



Konak Aralığı: Virüsler Her Hücreyi Enfekte Etmez

- Her virüs yalnızca belirli türlerdeki hücreleri enfekte edebilir; buna konak aralığı denir.
- Tanıma, virüs yüzey proteinleri ile konak hücredeki spesifik reseptörlerin “kilit-anahtar” uyumuna dayanır.
- Bazı virüsler geniş konak aralığına sahiptir; örneğin Batı Nil virüsü pek çok canlıyı enfekte edebilir.
- Kızamık virüsü gibi çok dar konak aralığı olanlar ise yalnızca insanları enfekte eder.

İZLE



Doku Spesifiklięi ve HIV Örneęi

- Çok hücreli canlılarda virüs enfeksiyonu sadece belirli dokularla sınırlıdır.
- Soğuk algınlığı virüsleri yalnızca üst solunum yolu hücrelerine tutunabilir.
- HIV, sadece belirli bağışıklık hücrelerindeki reseptörlere bağlanır.
- Bu nedenle virüsler hem tür hem doku düzeyinde seçicidir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Viral Çoğalmanın Başlangıcı

- Enfeksiyon, virüsün konak hücre yüzeyine bağlanmasıyla başlar.
- Ardından viral genom hücre içine geçiş yapar; süreç virüs tipine göre değişir.
- T-çift seri fajları, kuyruğunu kullanarak DNA'yı bakteriye enjekte eder.
- Zarlı virüslerde zarf, konak hücre zarıyla kaynaşarak genom girişini sağlar.

 Bi Dünya Biyoloji



Viral Genom Hücreyi Ele Geçirir

- Viral genom hücre içine girince, konak, virüsün komutasına geçer.
- Hücre artık viral genomun kopyalanması ve viral protein üretimi için çalışır.
- Konak; ribozom, enzim, ATP ve ihtiyaç duyulan tüm yapı taşlarını sağlar.
- DNA virüsleri çoğu zaman konak DNA polimerazını, RNA virüsleri ise kendi RNA polimerazlarını kullanır.

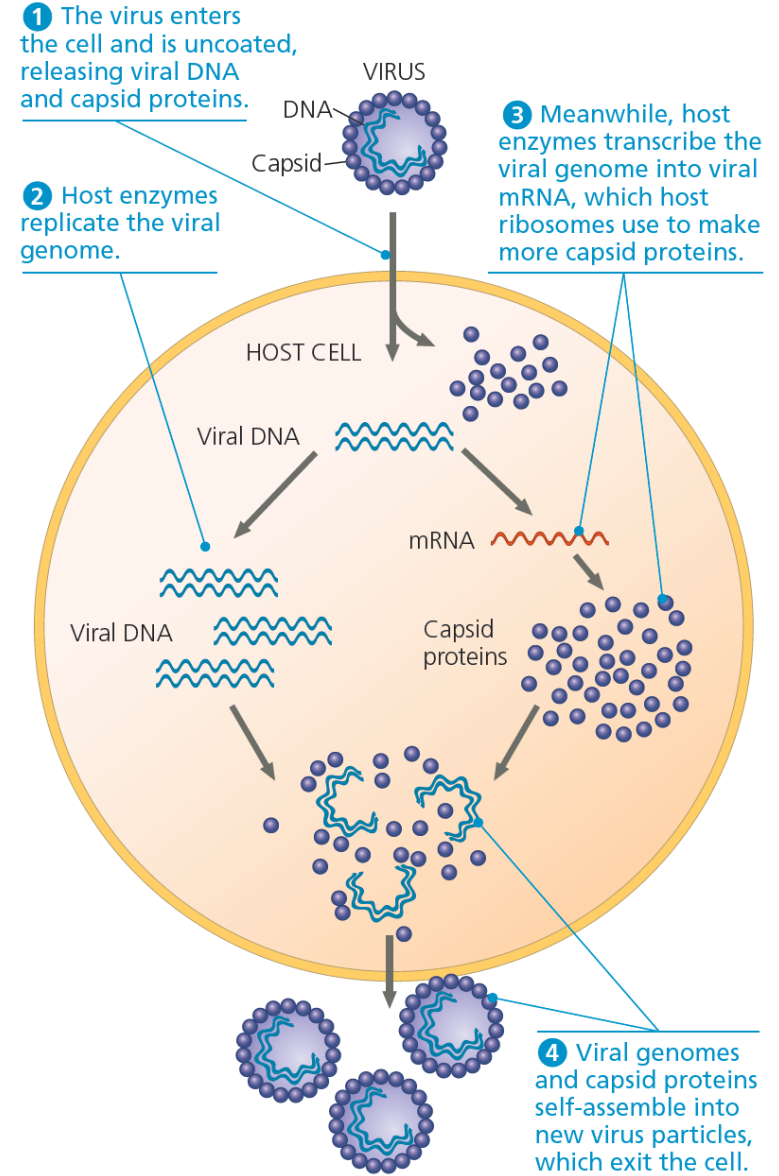


Kendiliğinden Birleşim ve Yeni Virüslerin Oluşması

- Viral nükleik asit ve kapsomerler üretildikten sonra kendiliğinden birleşerek yeni virüsleri oluşturur.
- Bu durum, TMV üzerinde yapılan ayrıştırma-yeniden birleştirme deneyleriyle kanıtlanmıştır.
- Yüzlerce hatta binlerce yeni virüs oluşur ve konak hücreyi terk eder.
- Konak hücrenin hasar görmesi veya ölmesi, viral hastalık belirtilerinin önemli bir kaynağıdır.

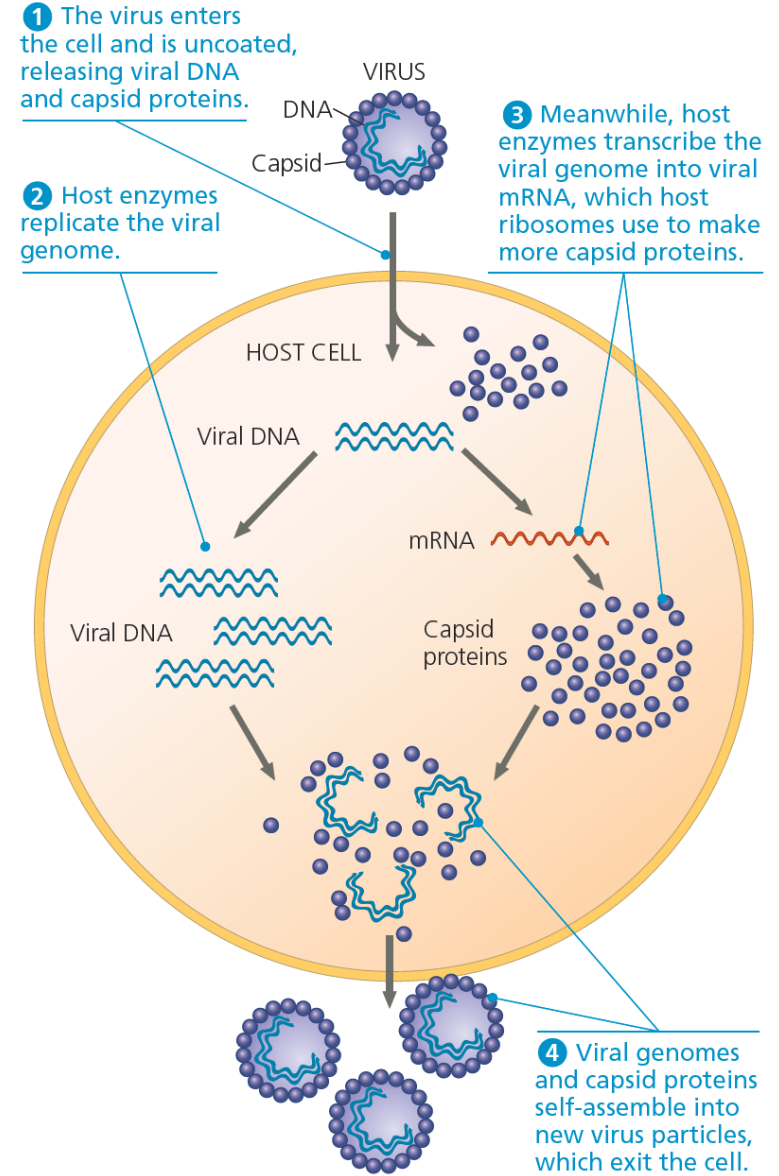
Çeşitli Çoğalma Stratejileri

- Bu temel döngünün farklı türevleri pek çok virüs grubunda görülür.
- Özellikle bakteriyofajlar ve hayvan virüsleri farklı çoğalma mekanizmaları kullanır.
- Yandaki figür viral çoğalmanın genel aşamalarını göstermektedir.



Çeşitli Çoğalma Stratejileri

- Önce virüs hücreye girer ve kılıfsız hale gelir, viral DNA ve kapsid proteinlerini serbest bırakır.
- Ardından konak enzimleri viral genomu çoğaltır.
- Bu arada, konak enzimleri viral genomu viral mRNA'ya dönüştürür ve konak ribozomları bu mRNA'yı daha fazla kapsid proteini yapmak için kullanır.
- Virüs genomları ve kapsid proteinleri, hücreden çıkan yeni virüs parçacıklarına kendi kendine birleşir.



İZLE



Fajlarda Çoğalma Döngülerine Genel Bakış

- Fajlar, en fazla araştırılmış virüs gruplarından biridir.
- Çift iplikli DNA taşırlar ve iki farklı çoğalma mekanizması gösterebilirler.
- Bu iki yol litik döngü ve lizojenik döngüdür
- Bu döngüler, fajların konak hücre ile olan etkileşimlerini belirler.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Litik Döngü: Konak Hücrenin Ölümü ile Sonuçlanan Süreç

- Litik döngü, enfekte bakterinin lizis ile parçalanarak ölmesi ile tamamlanır.
- Üretilen yeni fajlar hücreden çıkarak başka bakterileri enfekte eder.
- Sadece litik döngüyü kullanan fajlara virülan faj denir.
- Yanda, T4 fajının litik döngüsündeki temel aşamalar gösterilmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

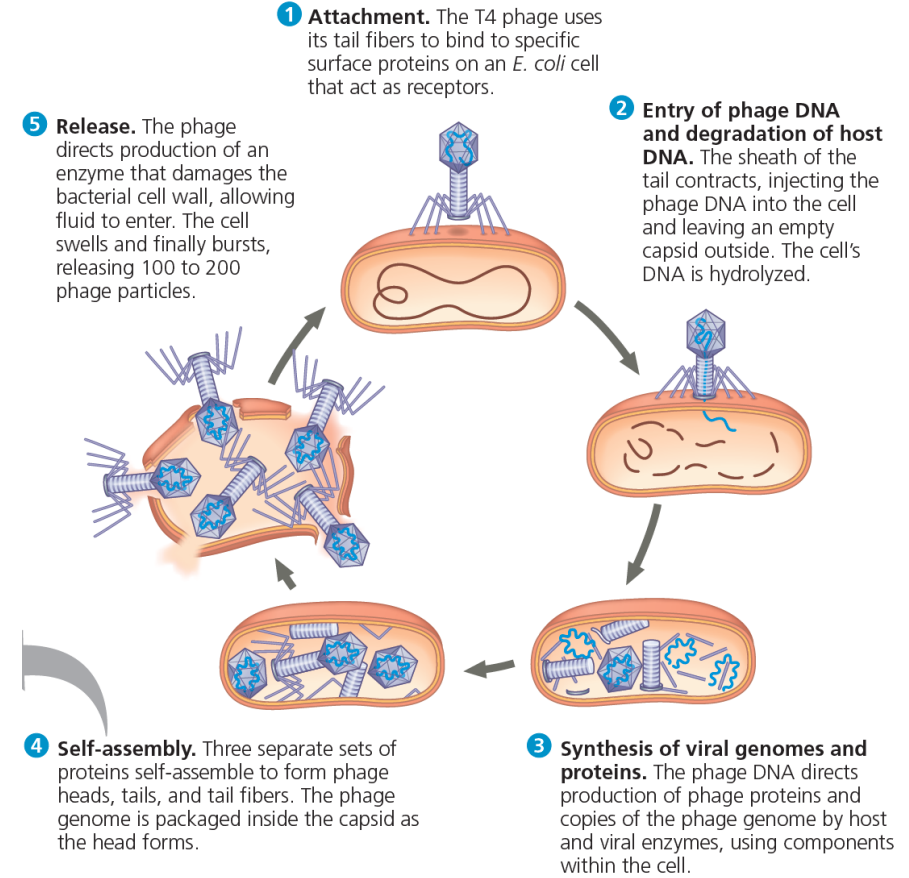


Bektaş Tepe
gezimania_tr



Litik Döngünün Ayrıntıları

- T4 fajı, kuyruk liflerini kullanarak *E. coli* hücreindeki reseptöre bağlanır.
- Kuyruk kılıfı kasılarak faj DNA'sını hücreye enjekte eder, konak hücrenin DNA'sı hidrolize edilir.
- Faj DNA'sı, hücre içindeki bileşenleri kullanarak, faj proteinlerinin ve faj genomunun üretimini yönlendirir.
- Üretilen faj başları, kuyrukları ve kuyruk lifleri kendi kendine birleşir, faj genomu, baş oluşurken kapsidin içinde paketlenir.
- Faj, bakteri hücre duvarına zarar veren ve sıvının içeri girmesine izin veren bir enzimin üretimini yönetir, hücre şişer ve sonunda patlayarak 100 ila 200 faj partikülünü salar.





Birkaç Litik Döngünün Etkisi

- Birkaç ardışık litik enfeksiyon, tüm bakteri popülasyonunu kısa sürede yok edebilir.
- Bu nedenle fajlar mikrobiyal kontrol çalışmalarında dahi değerlendirilmektedir.
- Her yeni faj parçacığı, enfeksiyonun çığ gibi büyümesine yol açabilir.
- Bu döngü, hücreyi tamamen faj üretim fabrikasına dönüştürür.





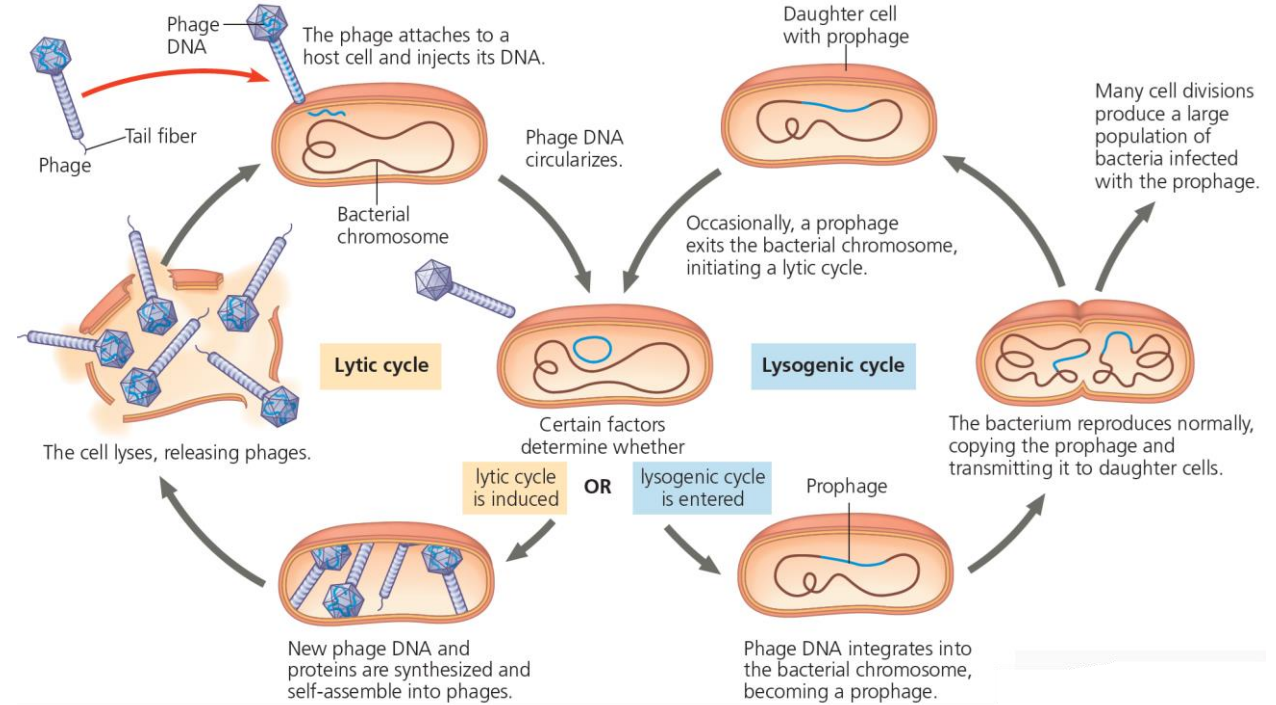
Lizojenik Döngü: Sessiz Bekleyiş

- Konak hücre öldürülmeden, viral genom hücre içinde korunarak çoğalır.
- Bu döngüyü kullanabilen fajlara temperate (ılımlı) fajlar denir.
- Faj λ (lambda), lizojeniyi araştırmak için model virüs olarak yaygın şekilde kullanılmıştır.
- Lambda fajının kuyruğu, T4 gibi fajlara göre daha kısadır.



Lizojeninin Başlangıcı

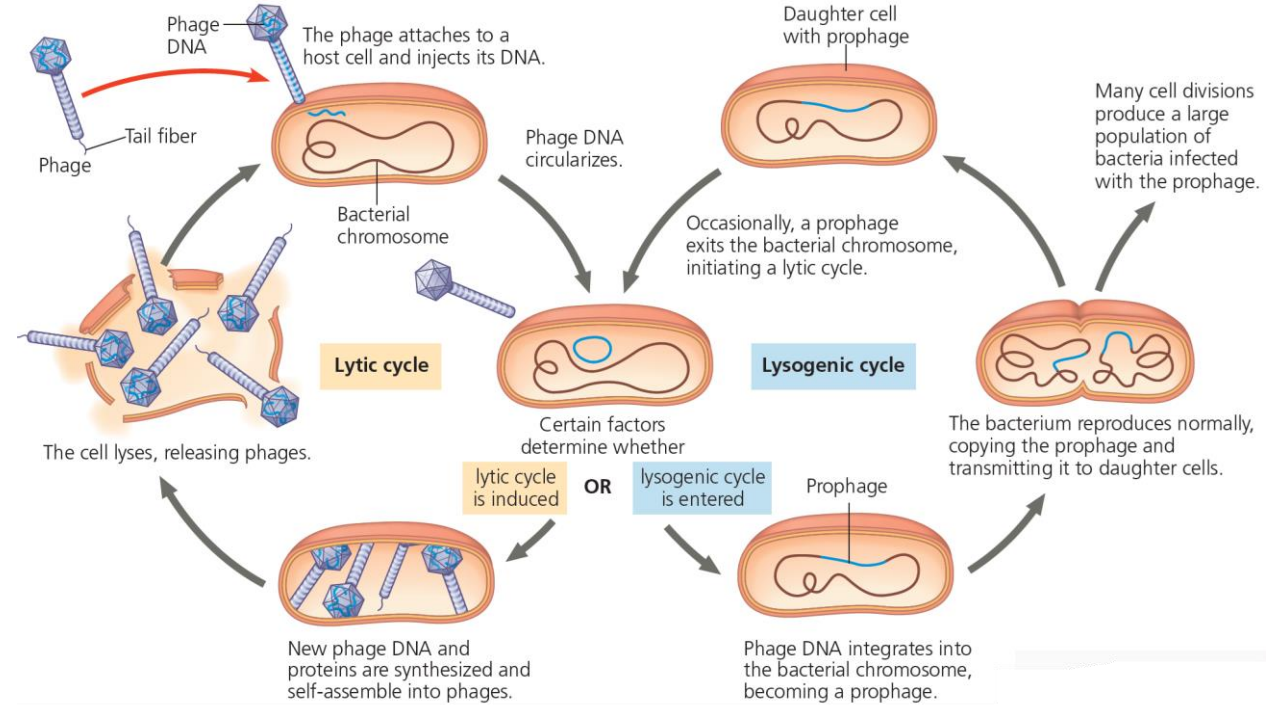
- Lambda fajı *E. coli* yüzeyine bağlanır ve DNA'sını hücreye aktarır.
- Viral DNA hücre içinde dairesel bir forma dönüşür.
- Bu noktadan sonra süreç litik veya lizojenik olarak ilerleyebilir.
- Seçimi belirleyen, viral gen ifadesinin kontrolüdür.





Profaj Oluşumu ve Sessiz Genom

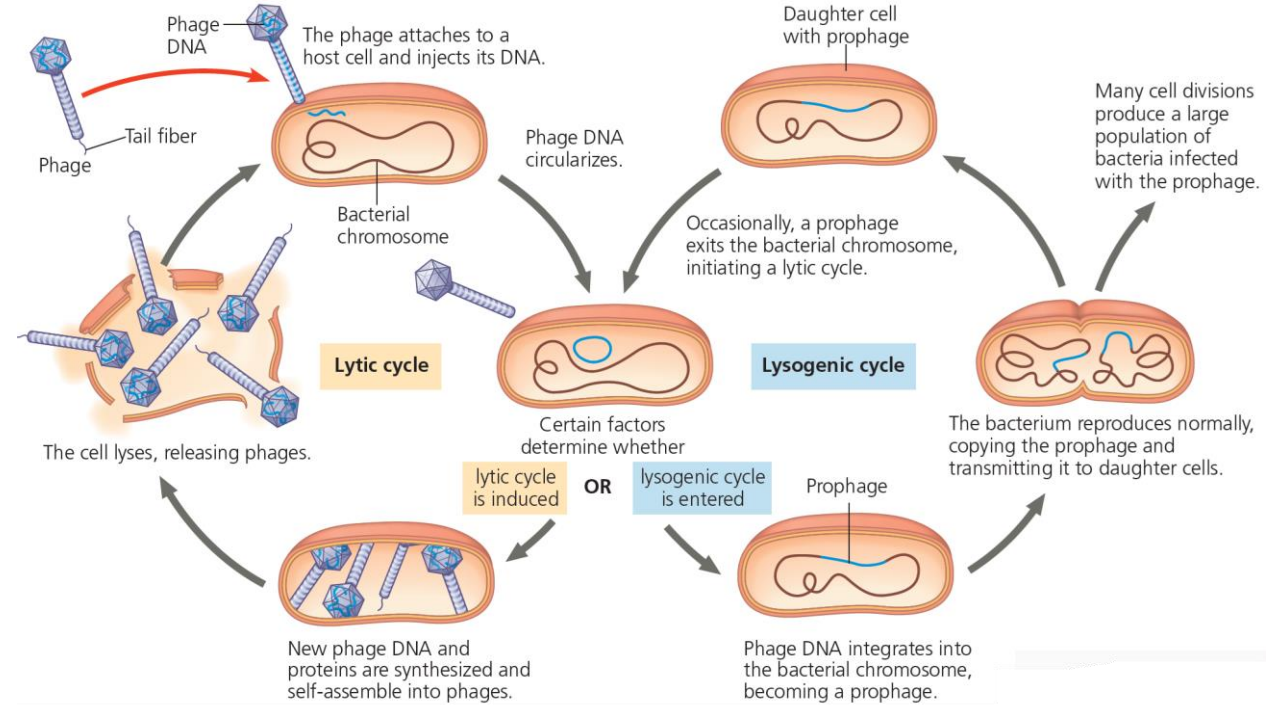
- Lizojenik döngüde, faj DNA'sı bakteri kromozomuna entegre olur.
- Bu hâle gelmiş viral DNA'ya profaj adı verilir.
- Profaj genlerinden biri, diğer profaj genlerinin ifadesini baskılar.
- Böylece viral genom hücrede sessizce taşınır.





Kalıcı Enfeksiyon ve Nesiller Boyu Aktarım

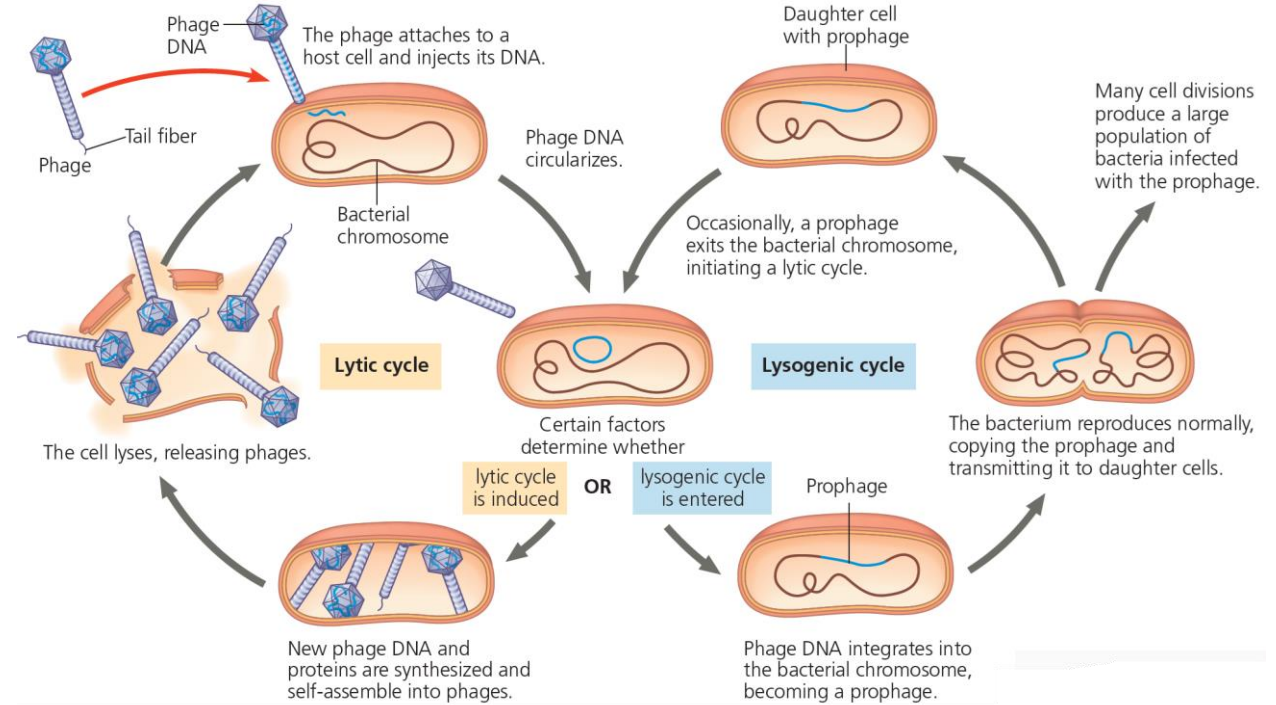
- Bakteri bölündükçe, profaj DNA'sı da kopyalanır.
- Bu sayede tek bir enfeksiyon, kısa sürede çok sayıda profaj taşıyan bakteri oluşturabilir.
- Virüs, konağı öldürmeden uzun vadede varlığını sürdürür.
- Bu bir kazan-kazan stratejisi gibi düşünülebilir: konak yaşar, virüs yayılır.





Lizojeniden Litike Geçiş

- Çevresel stres sinyalleri (kimyasallar, radyasyon vb.) lizojenin sonlanmasını tetikleyebilir.
- Profaj DNA'sı kromozomdan ayrılır ve litik döngü başlar.
- Böylece profaj tekrar aktif faj hâlini alır.
- “Lizojenik” adı buradan gelir: gerekirse lizise dönüşebilir.





Tıbbi Açıdan Önemi: Toksin Genleri

- Bazı profaj genleri konak fenotipini değiştirir, çoğu zaman zararlı yönde.
- Difteri, botulizm ve kızıl hastalıklarına yol açan toksinler profaj genleri sayesinde üretilir.
- Bağırsaklarımızda bulunan güvenli *E. coli* ile öldürücü O157:H7 arasındaki fark da profaj kaynaklı toksin genleridir.
- Bu durum, lizojenin halk sağlığı açısından önemini gösterir.





Bakterilerin Fajlara Karşı Savunmaları

- Fajlar litik döngüyle bakterileri yok edebilse de bakteriler tamamen tükenmemiştir.
- Bunun bir nedeni, bazı fajların lizogenik döngüyü kullanmasıdır.
- Diğer önemli neden ise bakterilerin kendi savunma mekanizmalarına sahip olmasıdır.
- Bu savunmalar, evrimsel süreçte sürekli geliştirilmiştir.



Savunma 1: Reseptör Değişimi

- Doğal seçim, reseptörleri değişmiş bakterileri avantajlı konuma getirir.
- Fajlar reseptörü tanıyamadığı sürece hücreye tutunamaz ve enfekte edemez.
- Bu durum, fajın konak bulma başarısını azaltır.
- Böylece bakteriler popülasyonlarını koruyabilir.



İZLE



Savunma 2: Restriksiyon Enzimleri

- Bakteri hücrelerine giren faj DNA'sı yabancı olarak tanınır.
- Restriksiyon enzimleri bu DNA'yı keserek etkisiz hâle getirir.
- Bakteri kendi DNA'sını metilasyon ile korur.
- Bu enzimler daha sonra moleküler biyolojide yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



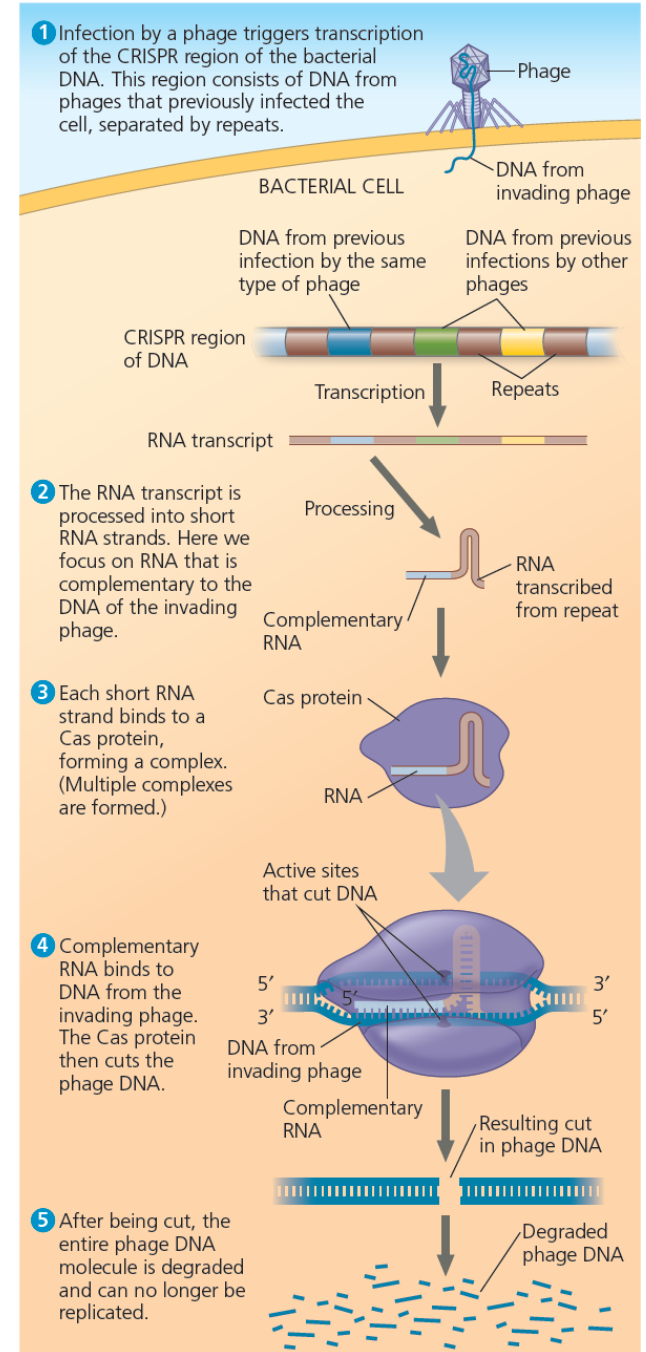
Savunma 3: CRISPR-Cas Sistemi

- Hem bakterilerde hem arkelerde bulunan gelişmiş bir savunma mekanizmasıdır.
- CRISPR bölgeleri, daha önce faj DNA'larından alınmış parçalardan oluşur.
- Bu parçalar, faj enfeksiyonlarına karşı hafıza görevi görür.
- Cas proteinleri ile birlikte çalışarak istenmeyen DNA'yı keser ve yok eder.



CRISPR Savunması Nasıl İşler?

- Bir faj enfeksiyonu, bakteri DNA'sının CRISPR bölgesinin transkripsiyonunu tetikler.
- Bu bölge, daha önce hücreyi enfekte etmiş fajların DNA'sından oluşur ve tekrarlarla ayrılır.
- RNA transkripti kısa RNA zincirlerine işlenir.
- Burada, istilacı fajın DNA'sına tamamlayıcı olan RNA'ya odaklanıyoruz.
- Her kısa RNA zinciri bir Cas proteinine bağlanarak bir kompleks oluşturur. (Birden fazla kompleks oluşur.)
- Komplementer RNA, istilacı fajın DNA'sına bağlanır.
- Cas proteini daha sonra faj DNA'sını keser.
- Faj DNA molekülünün tamamı parçalanır ve artık çoğaltılamaz.



İZLE



Evrimsel Silahlanma Yarışı

- Bakteri avantaj sağladıkça fajlar da yeni mutasyonlar geliştirir.
- Fajlar yeni reseptörlere bağlanmayı öğrenebilir veya enzimlere direnç kazanabilir.
- Bu süreçte iki taraf da sürekli olarak evrim geçirir.
- Bu ilişki, "evrimsel dinamik bir savaş" şeklinde sürer.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



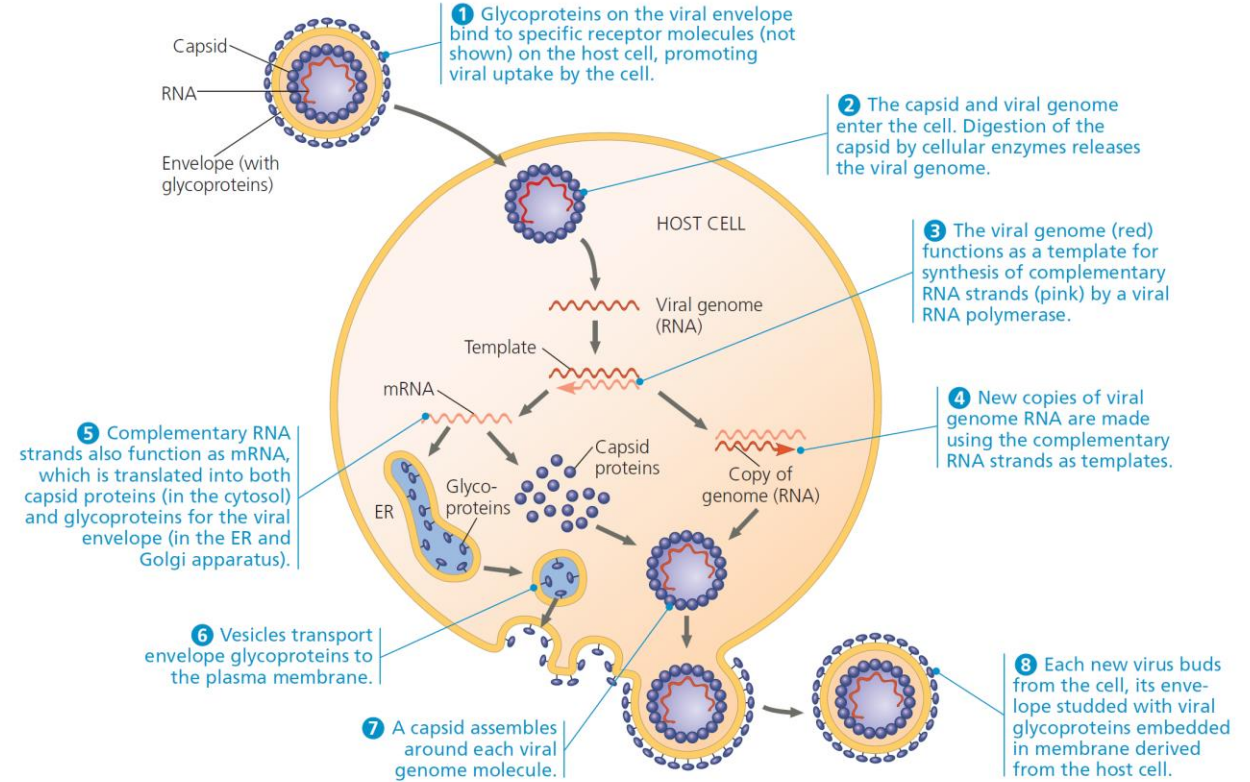
Hayvan Virüslerinde Çoğalma Döngülerine Giriş

- Tüm hayvan virüsleri konak hücre içinde çoğalabilir.
- Hayvan virüslerinde çok çeşitli enfeksiyon ve replikasyon yolları vardır
- Değişkenliği belirleyen iki ana unsur vardır:
 - Genom tipi (DNA/RNA, tek/çift iplikli)
 - Zarf (envelope) varlığı ya da yokluğu
- RNA genomuna ve zara sahip virüsler hayvanlarda çok yaygındır.



Viral Zarfın Rolü ve Enfeksiyonun Başlangıcı

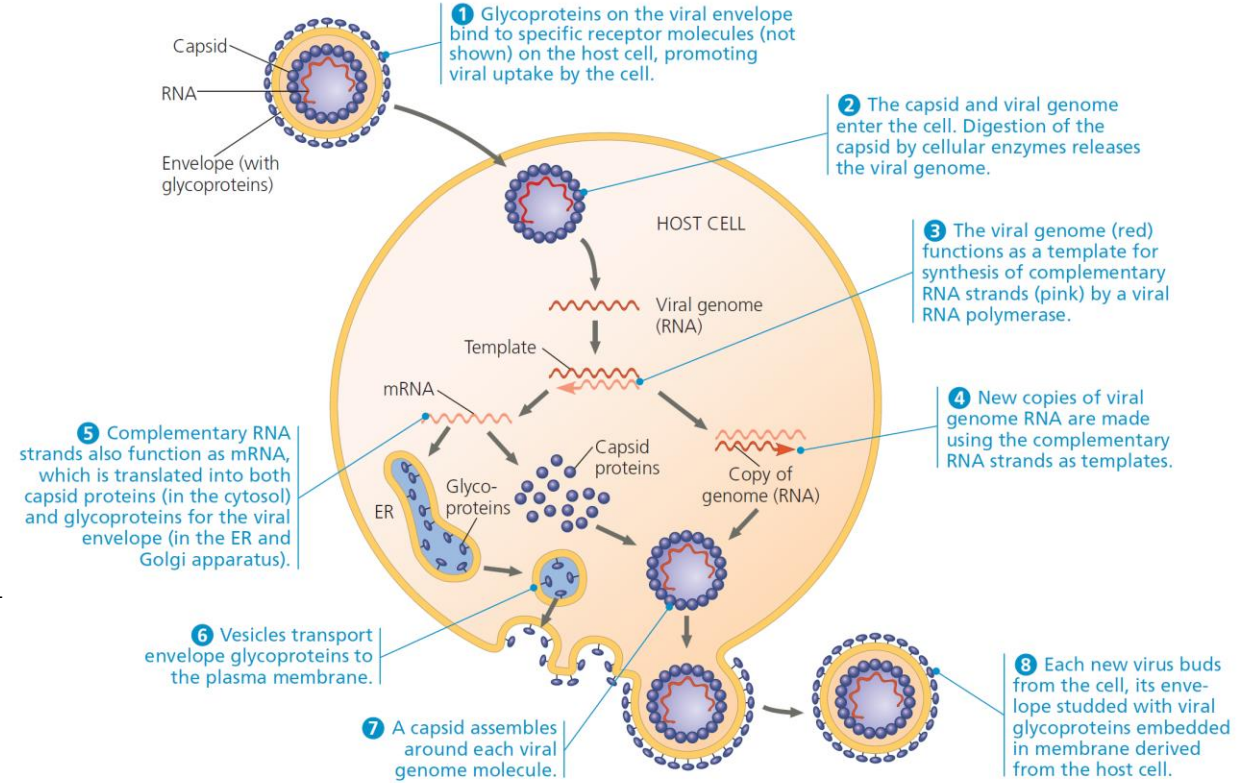
- Viral zarf üzerindeki glikoproteinler, konak hücre üzerindeki spesifik reseptör moleküllerine (gösterilmemiştir) bağlanarak hücre tarafından viral alımı teşvik eder.
- Kapsid ve viral genom hücreye girer.
- Kapsidin hücresel enzimler tarafından sindirilmesiyle viral genom serbest kalır.





Viral Zarfın Rolü ve Enfeksiyonun Başlangıcı

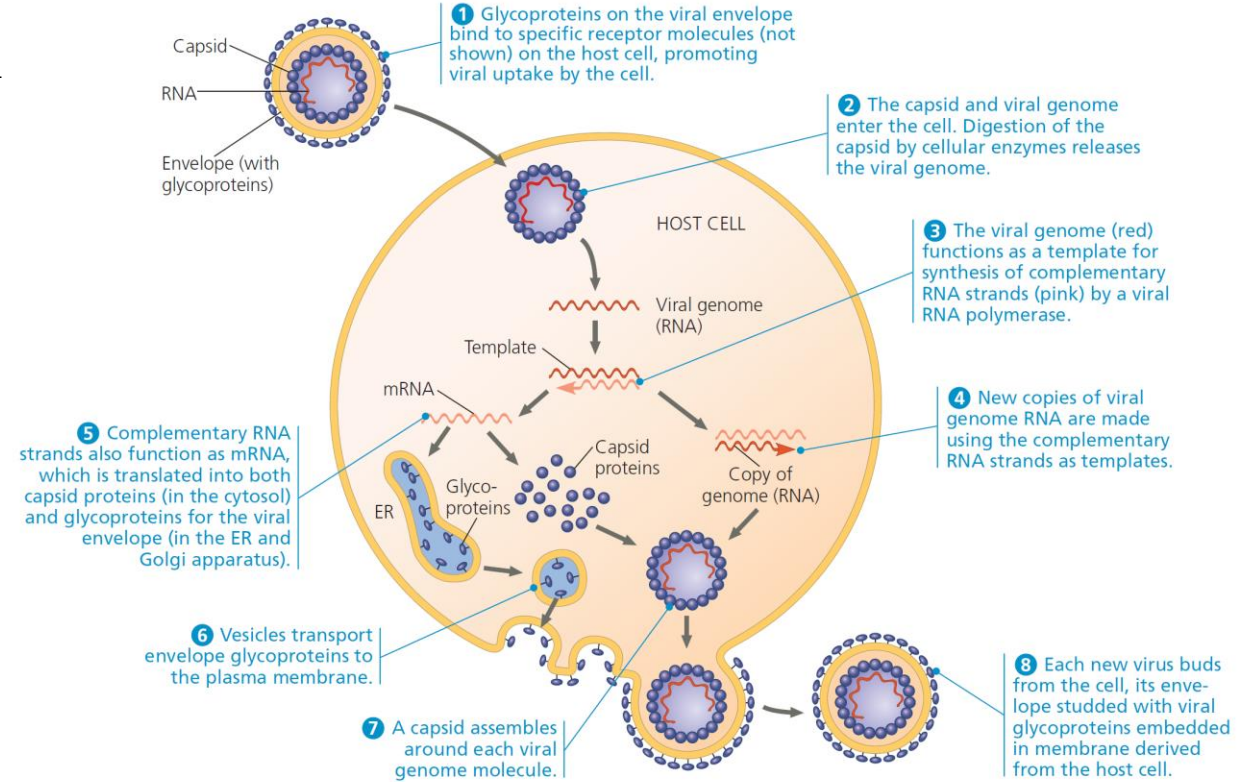
- Viral genom (kırmızı), viral RNA polimeraz tarafından tamamlayıcı RNA zincirlerinin (pembe) sentezi için bir kalıp görevi görür.
- Viral genom RNA'sının yeni kopyaları, kalıp olarak tamamlayıcı RNA zincirleri kullanılarak yapılır.
- Tamamlayıcı RNA zincirleri aynı zamanda mRNA olarak da görev yapar ve bu mRNA hem kapsid proteinlerine (sitozolde) hem de viral zarf için glikoproteinlere (ER ve Golgi aygıtında) transle edilir.





Viral Zarfın Rolü ve Enfeksiyonun Başlangıcı

- Veziküller zarf glikoproteinlerini plazma zarına taşırlar.
- Her viral genom molekülünün etrafında bir kapsid oluşur.
- Her yeni virüs hücreden tomurcuklanır ve zarfı, konak hücreden türetilen zarın içine gömülü viral glikoproteinlerle kaplıdır.





Zarflı Kökeni ve Farklı Stratejiler

- Zarflı virüslerde zarf çoğunlukla plazma membranından türetilir.
- Ancak bazı virüsler, örneğin herpesvirüsler,
 - Önce çekirdek zarı ile kaplanır
 - Sonra sitoplazmada bu zarı bırakıp Golgi zarlı yeni bir zarf kazanır
- Bu adaptasyonlar virüsün konak içinde uzun süre kalabilmesini sağlar.



Herpes Virüslerinin Kalıcılığı

- DNA genomu taşırlar ve çoğalmaları çekirdekte gerçekleşir.
- Tetikleyici stres sinyalleriyle latent durumdan aktif hâle geçebilirler.
- Kaçak genom parçaları mini-kromozom şeklinde nöron çekirdeğinde saklanır.
- Uçuğa veya genital lezyonlara yol açan tekrarlayan enfeksiyonlar bu sebeple oluşur.



İZLE



Hayvan Virüslerinin Genetik Çeşitliliği

- Hayvan virüslerinde sınıflandırma genetik materyale göre yapılır.
- Genom yapısı çift ya da tek iplikli DNA veya RNA olabilir.
- En geniş RNA genom çeşitliliği hayvan virüslerinde görülür.
- RNA virüsleri, enfeksiyonun erken safhalarında konak hücrede hızla aktif hâle geçebilir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



Tek İplikli RNA Virüslerinde Üç Farklı Yapı

- Tek iplikli RNA virüsleri sınıf IV–VI olarak gruplandırılır.
- Sınıf IV genomu doğrudan mRNA gibi kullanılarak protein sentezine başlar.
- Sınıf V genomu, mRNA sentezi için kalıp görevi görür.
- RNA genomunun çoğaltılması için gereken enzimler viral genom tarafından kodlanır.



Retrovirüsler: Ters Yönlü Genetik Akış

- Retrovirüsler (Sınıf VI) RNA'dan DNA sentezi yapar.
- Bu işlem için kullandıkları enzim revers transkriptaz olarak adlandırılır.
- Genetik bilgi akışı RNA → DNA yönünde ilerler, bu nedenle “retro” ismi verilmiştir.
- HIV bu grubun en önemli tıbbi örneklerinden biridir.



İZLE



HIV'in Genetik Özellikleri

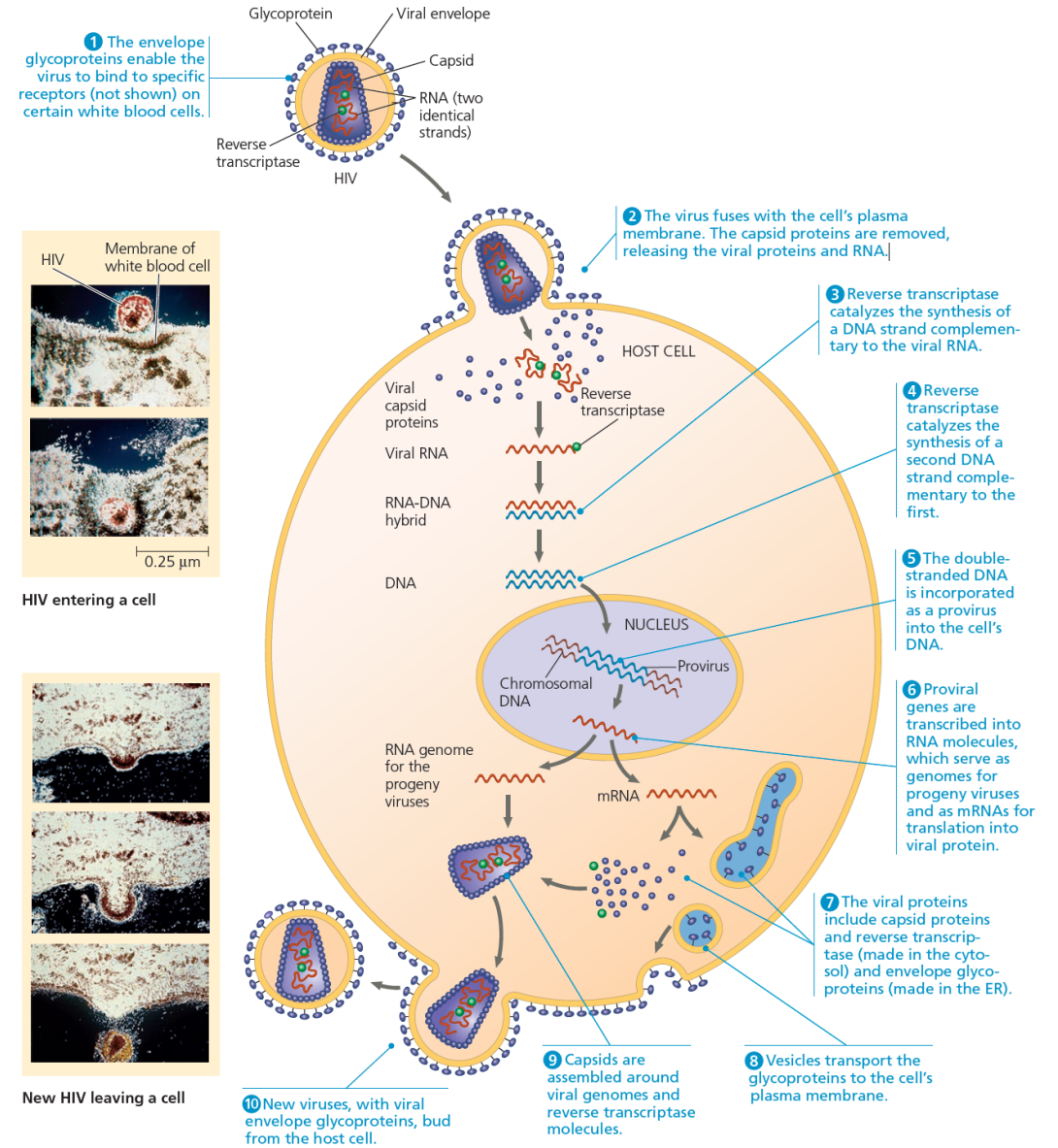
- HIV zarlı bir virüstür ve iki adet tek iplikli RNA taşır.
- Her virüs partikülünde iki revers transkriptaz molekülü bulunur.
- HIV, enfekte ettiği hücrelerde bağışıklık sistemini hedef alır.
- AIDS'e neden olan süreç bu viral çoğalmanın sonucudur.

 Bi Dünya Biyoloji



HIV Replikasyon Döngüsüne Genel Bakış

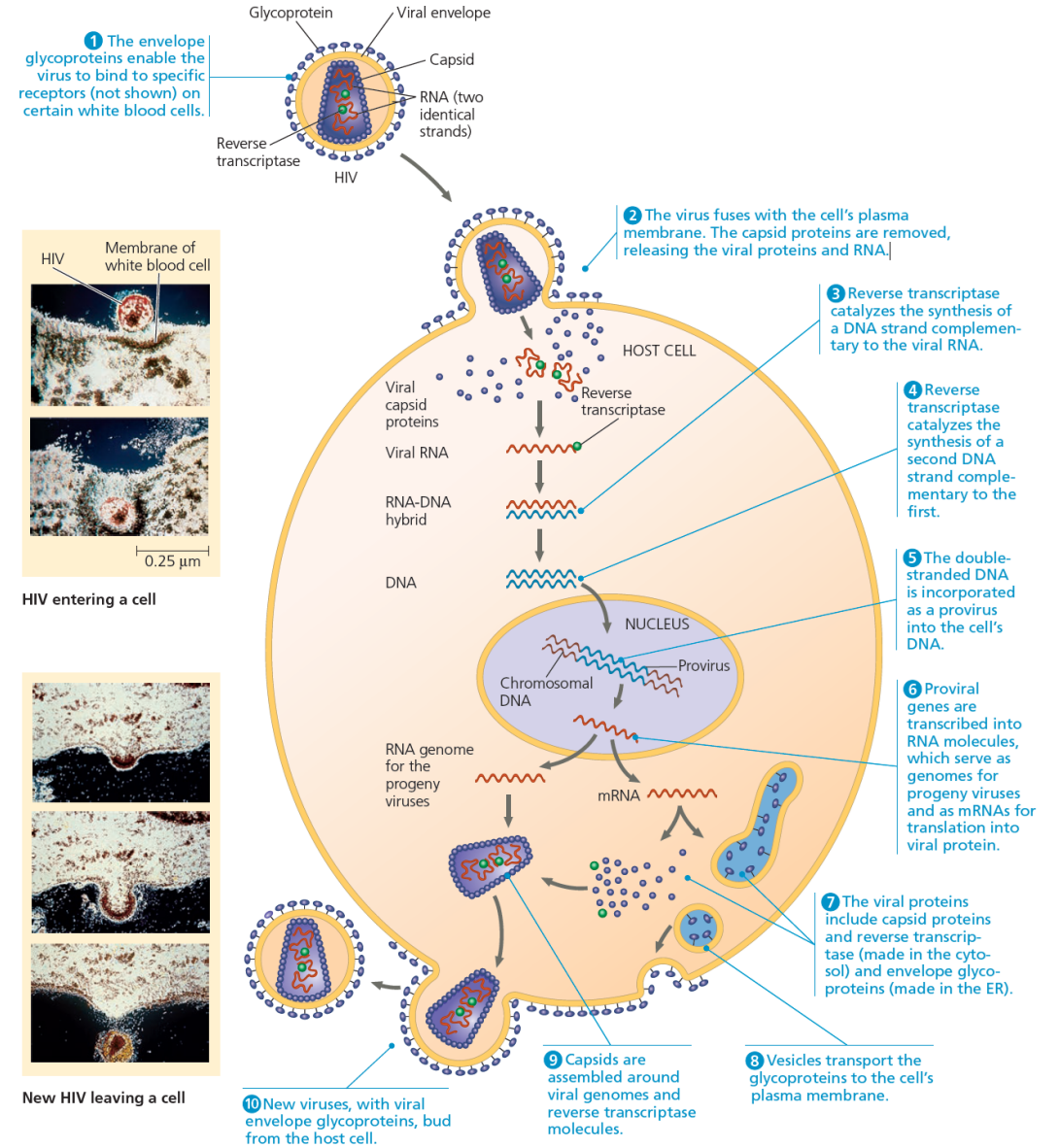
- Zarf glikoproteinleri, virüsün belirli beyaz kan hücrelerindeki spesifik reseptörlere (gösterilmemiştir) bağlanmasını sağlar.
- Virüs, hücrenin plazma zarıyla birleşir.
- Kapsid proteinleri uzaklaştırılarak viral proteinler ve RNA serbest kalır.
- Revers transkriptaz, viral RNA'ya tamamlayıcı bir DNA zincirinin sentezini katalizler.
- Revers transkriptaz, birinciye tamamlayıcı ikinci bir DNA zincirinin sentezini katalizler.





HIV Replikasyon Döngüsüne Genel Bakış

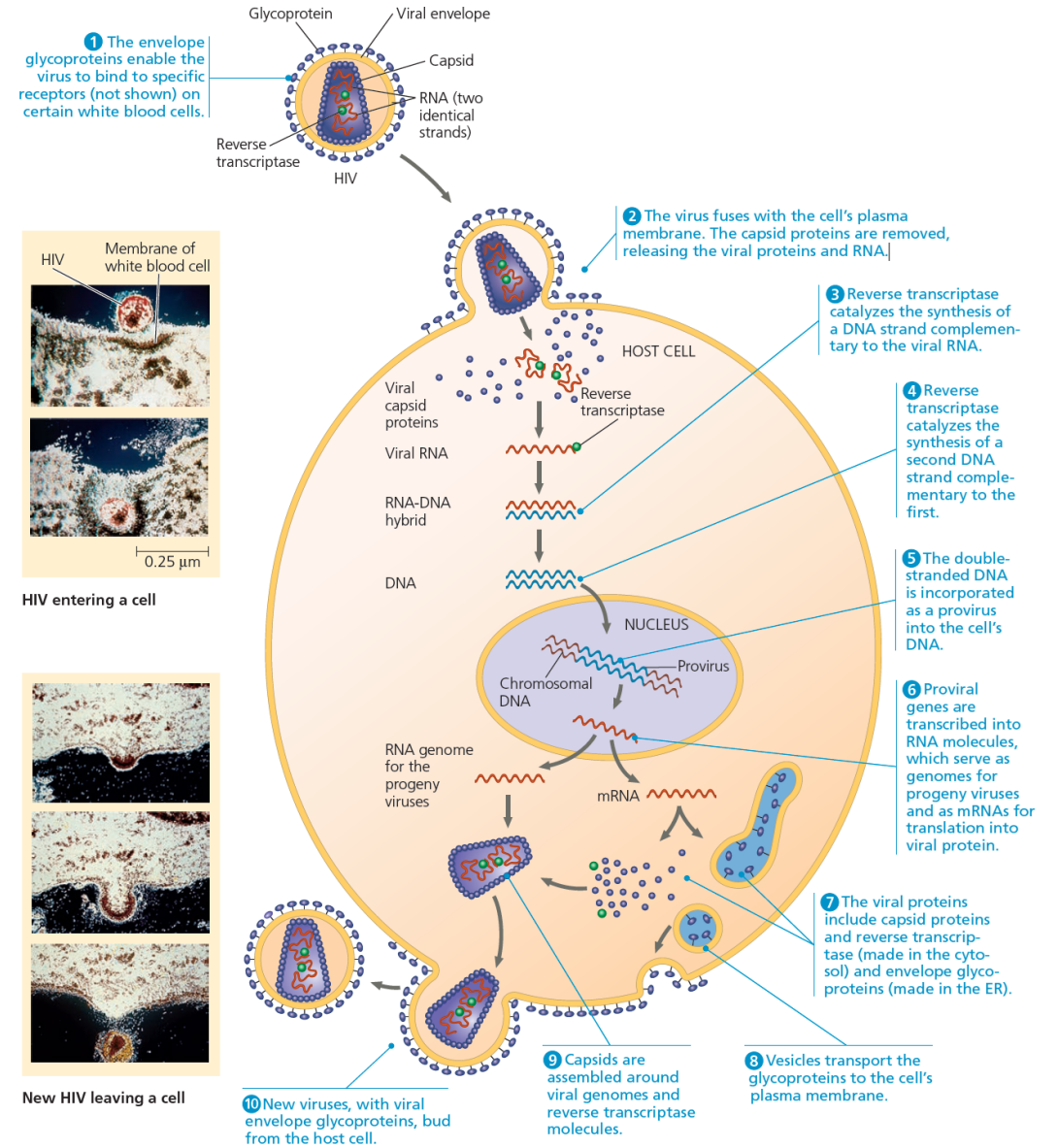
- Çift sarmallı DNA, hücrenin DNA'sına provirüs olarak dahil edilir.
- Proviral genler, yavru virüsler için genom görevi gören ve viral proteine çevrilen mRNA'lar olarak görev yapan RNA moleküllerine transkripsiyona uğrar.
- Viral proteinler arasında kapsid proteinleri, revers transkriptaz (sitozolde üretilir) ve zarf glikoproteinleri (ER'de üretilir) bulunur.





HIV Replikasyon Döngüsüne Genel Bakış

- Veziküller glikoproteinleri hücrenin plazma zarına taşırlar.
- Kapsidler, viral genomlar ve revers transkriptaz molekülleri etrafında bir araya gelir.
- Viral zarf glikoproteinleri içeren yeni virüsler, konak hücreden tomurcuklanarak oluşur.





Provirus ve Kalıcı Enfeksiyon

- Konak genomuna eklenen viral DNA'ya provirus adı verilir.
- Profajdan farklı olarak asla konak genomundan ayrılmaz.
- Konak RNA polimerazı, provirüsü RNA ve viral proteinlere dönüştürür.
- Böylece yeni virüs partikülleri sürekli üretilir ve hücreyi terk eder.

İZLE



Virüsler Canlı mı? Sınırdan Bir Kavram

- Virüsler konak dışında metabolizma yapamaz ve kendi kendine çoğalamaz.
- Buna rağmen evrensel genetik kodu kullanırlar.
- Bu durum onları yaşam ile cansızlık arasında belirsiz bir konuma yerleştirir.
- Evrimsel açıdan canlı dünyaya bağlı oldukları inkâr edilemez.

 Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



Virüslerin Kökeni: Hücreesel Nükleik Asitlerden Evrim

- Virüslerin ilk hücrelerden sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir.
- Muhtemelen plazmit veya transpozon özellikli DNA parçalarından evrimleşmişlerdir.
- Kapsid genlerinin gelişmesi, sağlam hücrelere bulaşmayı mümkün kılmıştır.
- Viral genomlar çoğu zaman konak genomuna benzer özellikler taşır.



İZLE



Dev Virüsler: Sınırları Zorlayan Formlar

- Mimivirus 400 nm çap ve 1.2 Mb genom büyüklüğüne sahiptir.
- Bazı genleri yalnızca hücrel canlılarda görülür.
- Pandoravirus ~2 Mb genomuyla bazı ökaryotlardan bile büyüktür.
- *Pithovirus sibericum*, 30.000 yıl donmuş kalmasına rağmen enfeksiyözlüğünü korumuştur.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Çözölmemiş Bir Evrimsel Bulmaca

- Bu büyük virüslerin ağaçtaki gerçek konumu hâlâ tartışmalıdır.
- Virüs–konak gen alışverişi süregelen bir evrimsel süreçtir.
- Virüsler, biyoloji araştırmaları için güçlü model sistemlerdir.
- Hastalık yapıcı etkileri, onları biyoteknoloji ve tıp için kritik çalışma alanı yapar.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



Viral ve Prion Hastalıklarına Giriş

- Virüsler ve prionlar, insanlar ve diğer canlılarda önemli hastalıklara yol açan patojenlerdir.
- Viral hastalıklar; insanları, evcil hayvanları ve tarım bitkilerini küresel çapta etkiler.
- Prionlar ise virüslerden daha basit yapıları olmalarına rağmen ciddi hastalıklara neden olabilir.
- Bu kısımda öncelikle hayvanlardaki viral hastalıklar ele alacağız.



Viral Hastalıkların Hücresel Etkileri

- Virüsler bazı durumlarda lizozomları tetikleyerek hücreyi içten parçalayabilir.
- Bazı viral enfeksiyonlarda hücreler toksin üretmeye zorlanır.
- Zarlı virüslerin bazı yapısal bileşenleri de doğrudan toksik olabilir.
- Hasarın şiddeti, enfekte dokunun kendini yenileme kapasitesine bağlıdır.



Doku Yenilenmesi ve Hastalık Seyri

- Solunum yolu epitel hücreleri bölünebildiği için, soğuk algınlığı sonrası iyileşme tam olur.
- Ancak polio gibi hastalıklarda bölünmeyen nöronların hasarı kalıcıdır.
- Ateş ve halsizlik gibi belirtiler çoğu zaman bağışıklık yanıtının sonucudur.
- Vücudun savunma tepkileri, hastalığın semptomlarının bir kısmını açıklar.



Aşılar: Bağıışıklık Sisteminin Müttefiki

- Aşılar, patojenin zararsız hâllerinin verilmesiyle bağıışıklığı eğitir.
- Çiçek hastalığı, Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı kampanyası ile dünya üzerinden silinmiştir.
- Çiçek virüsünün sadece insanları enfekte etmesi bu başarıyı kolaylaştırmıştır.
- Günümüzde kızamık ve çocuk felci için benzer küresel hedefler sürmektedir.



Aşılarla Korunabilen Hastalıklar

- Kızamık, kızamıkçık, kabakulak için etkili aşılar yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Hepatit B gibi önemli viral hastalıklar da aşı ile kontrol altına alınabilir.
- Aşılar, bağışıklık sistemini hızlı tanıma ve yanıt verme konusunda hazırlar.
- Bazı hastalıkların görülme sıklığı aşılama sayesinde dramatik biçimde azalmıştır.

İZLE



Neden Antibiyotikler İşe Yaramaz?

- Antibiyotikler sadece bakterilere özgü enzimleri hedef alır.
- Virüslerin çoğalmasında kullanılan enzimler ve yollar farklıdır.
- Bu nedenle antibiyotik tedavisi viral enfeksiyonlarda etkisizdir.
- Viral tedavide başka moleküller hedef alınmalıdır.

 Bi Dünya Biyoloji



Antiviral İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

- Antiviral tedaviler genellikle viral nükleik asit sentezini durdurmaya yöneliktir.
- Acyclovir, herpes virüslerinin DNA polimerazını seçici biçimde baskılar.
- AZT, HIV'in revers transkriptaz enzimi ile DNA sentezini engeller.
- Bu ilaçlar virüsün çoğalmasını yavaşlatarak hastalığın ilerlemesini kontrol eder.

İZLE



HIV Tedavisinde Modern Yaklaşımlar

- HIV için çoklu ilaç tedavileri (kokteyller) en etkili yöntemdir.
- Bu tedaviler, nükleozit benzeri ilaçlar + proteaz inhibitörü içerir.
- Proteaz inhibitörleri virüsün montaj aşamasını hedef alır.
- Yeni yaklaşımlar arasında, bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki HIV bağlanma proteinini bloke eden ilaçlar da vardır.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



HIV Enfeksiyonunun Önlenmesi

- Yüzey proteinini engelleyen ilaçlar, bazı yüksek riskli durumlarda koruyucu olarak kullanılabilir.
- Bu tedaviler, virüs hücreye bağlanmadan önce devreye girer.
- Böylece HIV'in bağışıklık hücrelerine giriş yolu kapalı tutulur.
- Koruyucu tedaviler, hastalığın yayılımını azaltmada kritik rol oynar.



İZLE



Ortaya Çıkan (Emerging) Virüsler

- Ani şekilde görülmeye başlayan virüslere emerging virüsler adı verilir.
- HIV, 1980'lerde fark edilen en bilinen örnektir.
- Daha sonra 1959'da Kongo'da eski bir vaka saptanmıştır.
- Virüsler çoğu zaman önceden var olup, yeni fark edilmektedir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Beyin Enfeksiyonları ve Örnek Virüsler

- Bazı yeni virüsler ensefalit yani beyin iltihabına yol açar.
- Batı Nil virüsü, 1999'da Kuzey Amerika'da ortaya çıkıp hızla yayılmıştır.
- Bugün ABD'nin tüm kıtasal bölgelerinde görülmektedir.
- Bu virüsün binlerce vakaya ve ciddi ölümlere yol açtığı bilinmektedir.

Bi Dünya Biyoloji

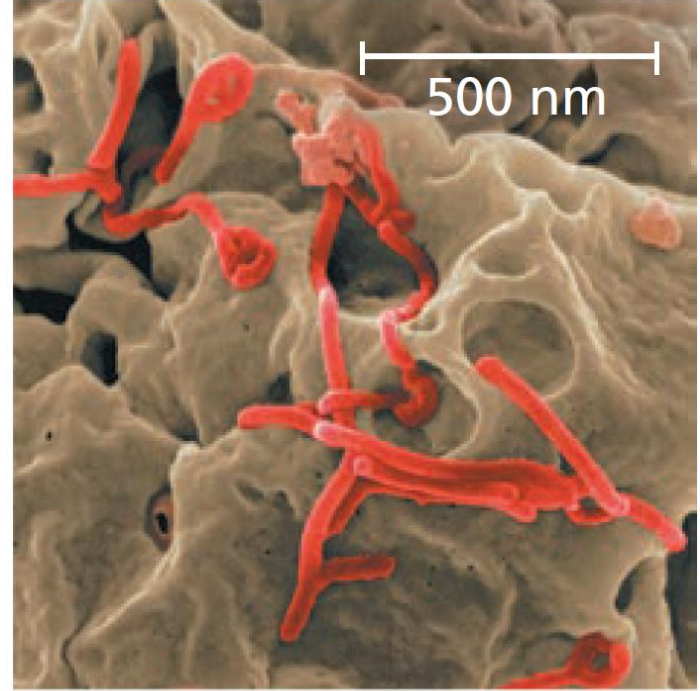


Bektaş Tepe
gezimania_tr



Ebola: Ölümcül Kanamalı Ateş

- Ebola virüsü, 1976'da Orta Afrika'da tanımlanmıştır.
- Şiddetli kanamalar, yüksek ateş ve dolaşım çökmesine yol açar
- 2014'teki büyük salgın nedeniyle WHO küresel acil durum ilan etmiştir.
- Binlerce ölümle sonuçlanan yüksek ölüm oranlı bir hastalıktır.



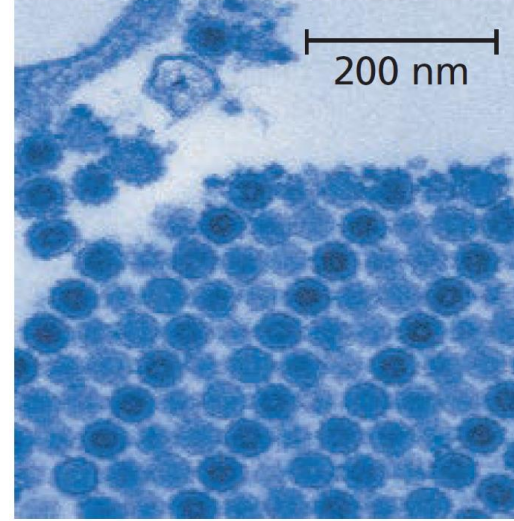
(a) Ebola viruses
budding from a monkey
cell (colorized SEM).



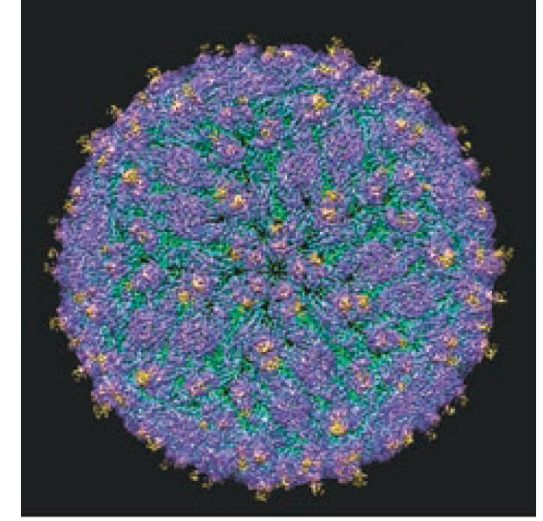


Chikungunya ve Zika Virüsü

- Sivrisinek aracılı chikungunya ateş, döküntü ve kalıcı eklem ağrısı yapar (b).
- Tropik bölgelerden Avrupa'ya kadar yayılmıştır.
- Zika virüsü 2015'te Brezilya'da büyük bir salgınla dikkat çekmiştir (c).
- Gebelikte Zika enfeksiyonu, mikrosefali riskini artırır.



(b) Chikungunya viruses emerging from a cell in the upper left and packing together (colorized TEM).



(c) Computer-generated image of a Zika virus, based on a technique called cryo-electron microscopy.



İZLE



Küresel Sağlık Uyarıları

- Zika kısa sürede 28'den fazla ülkeye yayılmıştır.
- Fetüsün beyin gelişimine zarar verdiği için yüksek riskli kabul edilir.
- WHO, Zika için de uluslararası acil durum ilan etmiştir.
- Bu virüslerin yayılımı halk sağlığı için alarm vericidir.

 Bi Dünya Biyoloji

İZLE



2009 H1N1 Grip Salgını

- 2009'da Meksika ve ABD'de yeni bir H1N1 influenza salgını ortaya çıkmıştır.
- WHO kısa sürede bunu pandemi olarak ilan etti.
- Altı ay içinde 207 ülkeye, yüz binlerce kişiye yayıldı.
- Bu durum yeni virüslerin ne kadar hızlı küreselleşebileceğini gösterir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Neden Virüsler Ortaya Çıkıyor?

- En önemli neden, mevcut virüslerin sürekli mutasyon geçirmesidir.
- RNA virüslerinde hata düzeltmesi olmadığından mutasyon oranı yüksektir.
- Bu mutasyonlar, bağışıklığın tanımadığı yeni viral varyantları oluşturabilir.
- Mevsimsel grip salgınları bu sürece iyi bir örnektir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



İzole Popölasyonlardan Yayılım

- Başta gizli kalan viral hastalıklar sosyal değişimlerle küreselleşebilir.
- HIV buna klasik bir örnektir; onlarca yıl fark edilmeden kalmıştır.
- Ulaşım, kan nakilleri ve riskli davranışlar yayılımı artırmıştır.
- Böylece sınırlı virüsler dünya çapında tehdit hâline gelmiştir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Virüslerin Hayvanlardan İnsana Geçişi

- Yeni insan hastalıklarının yaklaşık %75'i hayvansal kökenlidir.
- Virüs taşımaktan etkilenmeyen hayvanlara doğal rezervuar denir.
- 2009 H1N1 büyük ihtimalle domuzlardan insanlara geçmiştir.
- Bu süreç virüsün yeni konak türlerine uyum sağlamasıyla devam eder.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



İnfluenza A: Türler Arası Tehlikeli Geçiş

- İnfluenza A virüsleri kuşlar, domuzlar ve insanlarda bulunur.
- Son 100 yılda 4 büyük pandemi bu virüsle ilişkilidir.
- 1918 İspanyol gribi, 40–50 milyon insanın ölümüne yol açmıştır.
- Türler arasında geçiş, patojenitenin bir anda artmasına neden olabilir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



HA ve NA Proteinleri

- İnfluenza A virüslerinin adı HA ve NA protein tiplerine göre verilir.
- HA, virüsün hücreye tutunmasını sağlar; 16 farklı tipi vardır.
- NA, yeni virüslerin hücreden ayrılmasına yardımcı olur; 9 tipi vardır.
- Su kuşlarında tüm HA–NA kombinasyonları bulunur.





Genetik Yeniden Düzenlenme ve H5N1

- Bir hayvan birden fazla grip virüsüyle enfekte olursa, bu konaktaki virüsler reassortment (yeniden düzenlenme) geçirebilir.
- Bu genetik karışım, tamamen yeni ve tehlikeli bir varyant geliştirebilir.
- H5N1 kuş gribi, insanda ölüm oranı %50'nin üzerindedir.
- Tür değiştirme yeteneği artarsa 1918'e benzer bir pandemi riski doğar.



İZLE



Bilimsel Araştırmalar ve Güvenlik Tartışmaları

- Araştırmalar, birkaç mutasyonla bazı kuş gribi virüslerinin insana uyum sağlayabileceğini göstermiştir.
- Fakat virüs evrimini anlamak, mücadele stratejileri için zorunludur.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



İnsan Etkisi: Yol, Orman ve Tarım

- Yeni yollar, daha önce izole olan topluluklar arasında virüs geçişini artırır.
- Ormanların tarıma açılması, hayvan-insan temasını artırır.
- Böylece hayvan kaynaklı virüslerin insanlara sıçrama ihtimali büyür.
- İnsan faaliyetleri emerging virüslerin önünü açabilir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



İklim Değişikliği ve Sivrisinek Virüsleri

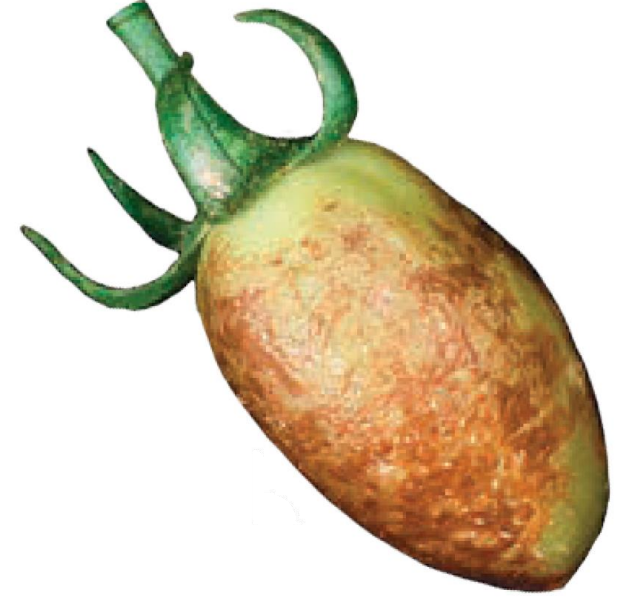
- İklim değişikliği, sivrisineklerin yaşam alanlarını kuzeye doğru genişletebilir.
- Bu durum, Zika ve chikungunya gibi virüslerin yeni bölgelere taşınmasına yol açar.
- Bazı hastalıklar artık beklenmeyen ülkelerde görülmektedir.
- Halk sağlığı açısından önleme öncelikli stratejiler şarttır.





Bitki Virüsleri: Küresel Bir Sorun

- Bitkilerde 2.000'den fazla viral hastalık tanımlanmıştır.
- Her yıl tarımsal ve bahçecilik ürünlerinde 15 milyar doların üzerinde kayıp yaşanır.
- Yaprak ve meyvelerde beyazlama-kahverengileşme gibi lekeler görülür.
- Büyüme geriliği, kök ve çiçek hasarı verimi ciddi şekilde düşürür.





Bitki Virüslerinin Yapısı

- Bitki virüslerinin yapısı ve çoğalma mekanizması hayvan virüslerine benzer.
- Çoğu bitki virüsü RNA genomuna sahiptir.
- Bir kısmı helikal kapsidli (TMV gibi), bir kısmı ikozahedral kapsidli olabilir.
- Virüsler, bitki hücresine ulaştığında hızla çoğalmaya başlar.





Yatay Bulaşma: Çevresel Kaynaklı Enfeksiyon

- Virüs dış kaynaklardan gelerek bitkiyi yatay yolla enfekte edebilir.
- Rüzgâr, yaralanmalar ve otçul canlılar epidermisin zayıflamasına neden olur.
- Böcekler hem zarar vererek giriş kapısı oluşturur hem de virüs taşıyıcısıdır.
- Bahçe ekipmanlarıyla farkında olmadan bulaşma gerçekleşebilir.



İZLE



Dikey Bulaşma: Nesilden Nesile Aktarım

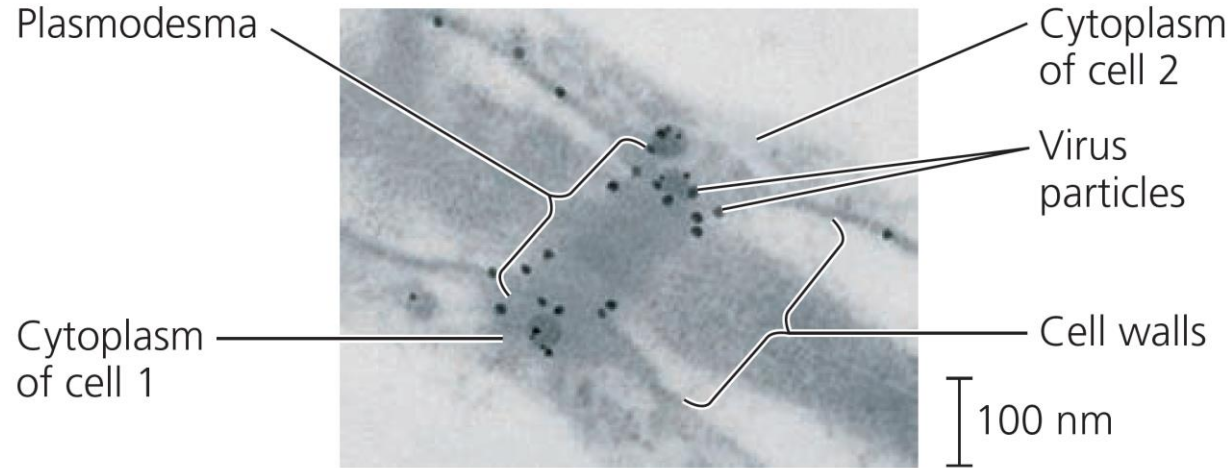
- Bitki virüsleri ebeveynden yavruya geçebilir.
- Bu, hem tohumla hem de vejetatif çoğaltma yoluyla olabilir.
- Böylece enfeksiyon popülasyonda kalıcı hâle gelir.
- Erken dönemde belirti vermediği için tespiti zor olabilir.

 Bi Dünya Biyoloji



Bitki İçinde Yayılım Mekanizması

- Virüs, hücreye girdikten sonra genom ve proteinleri hızla çoğaltır.
- Plazmodezmalar aracılığıyla bitkinin tüm gövdesine hücreden hücreye yayılır.
- Bazı viral proteinler, plazmodezmaların genişlemesini sağlar.
- Tedavi imkânları sınırlıdır; dirençli bitki çeşidi geliştirme önemlidir.



İZLE



Prionlar: Protein Yapılı Bakteri ve Virüslerden Farklı Patojenler

- Prionlar, nükleik asit içermeyen enfeksiyöz proteinlerdir.
- Bazı hayvan ve insanlarda sinir sistemi yıkımına yol açarlar.
- Scrapie, deli dana ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı en bilinen örneklerdir.
- Prionlar gıda ile bulaşabilir; bu durum ciddi halk sağlığı riskidir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Prion Hastalıklarının Tehlikesi

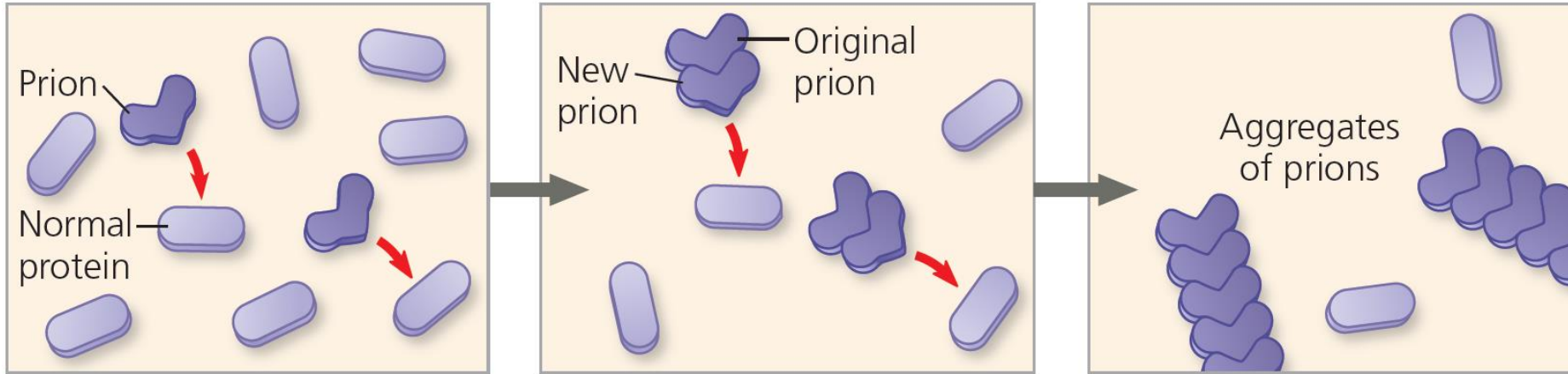
- Prionlar çok yavaş ilerler, belirtiler 10 yıl sonra ortaya çıkabilir.
- Bu, enfeksiyon kaynağının geç fark edilmesine yol açar.
- Normal pişirme sıcaklıklarında yok edilemezler.
- Şu anda bilinen bir tedavileri yoktur.

 Bi Dünya Biyoloji



Prionların Enfeksiyon Modeli

- Prionlar, yanlış katlanmış protein formlarıdır.
- Normal proteinleri kendilerine benzer şekilde yanlış katlanmaya zorlarlar.
- Bu protein kümeleri hücresel fonksiyonları bozar ve hastalık belirtileri ortaya çıkar.
- Aşağıdaki figür, normal proteinin priona dönüşme sürecini göstermektedir.





Bilimsel Kabul ve Araştırmalar

- Prion hipotezi başlangıçta şüpheyile karşılanmıştır.
- Stanley Prusiner'in çalışmaları ile geniş kabul görmüş ve 1997'de Nobel Ödülü'nü almıştır.
- Prionların Alzheimer ve Parkinson gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- Bu alanda hâlâ çözülememiş pek çok bilimsel soru vardır.



Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

