

# Virüsler

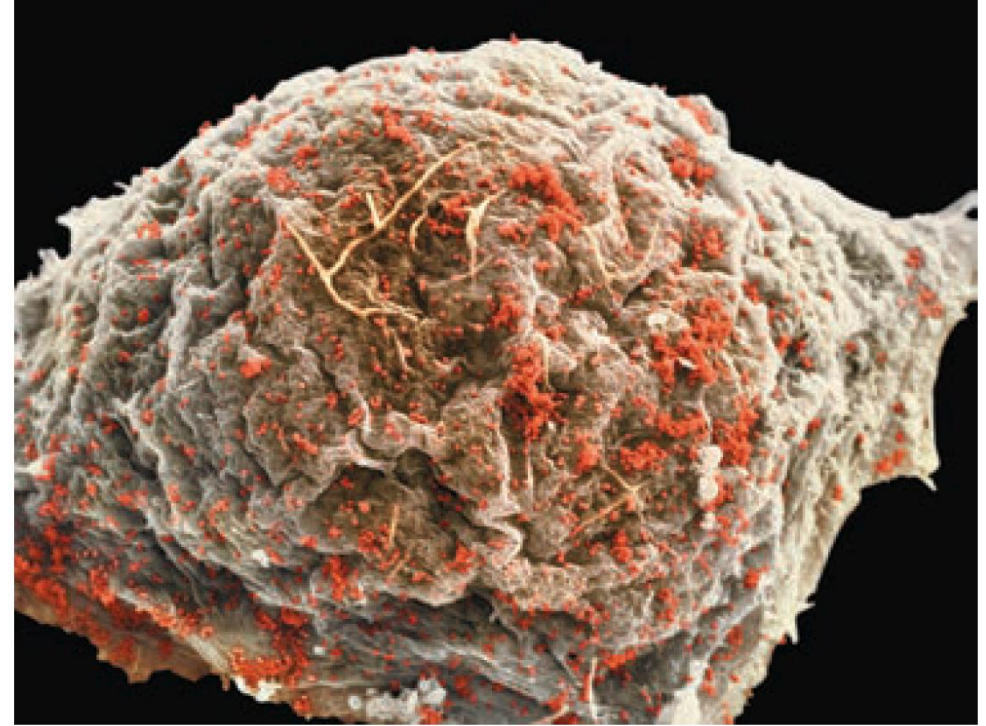
Prof. Dr. Bektaş TEPE

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 üretir.
- 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.

# Virüsler ve Moleküler Biyolojinin Doğuşu

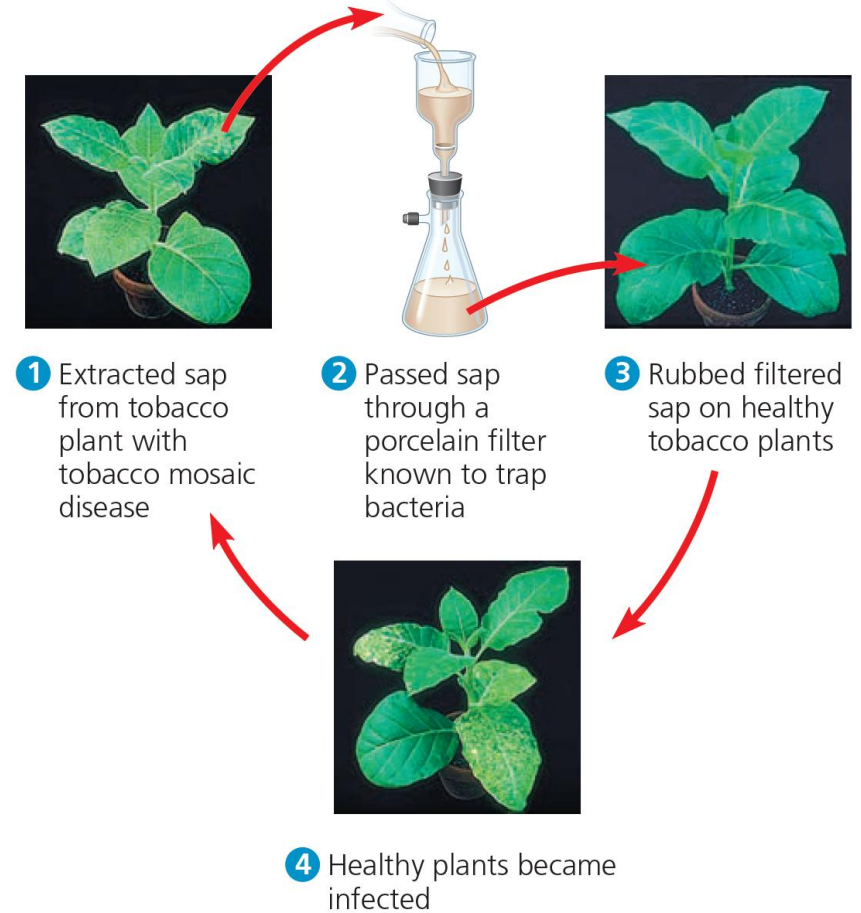
- İlk moleküler biyoloji çalışmaları bakterileri enfekte eden virüslerle yapılmıştır.
- Genlerin nükleik asitlerden oluştuğuna dair kanıtlar bu çalışmalarla elde edilmiştir.
- DNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyon gibi temel süreçler virüs araştırmalarıyla aydınlatılmıştır.
- Virüsler, modern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

# 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.

# 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.

# 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.

# 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  $\mu$ 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

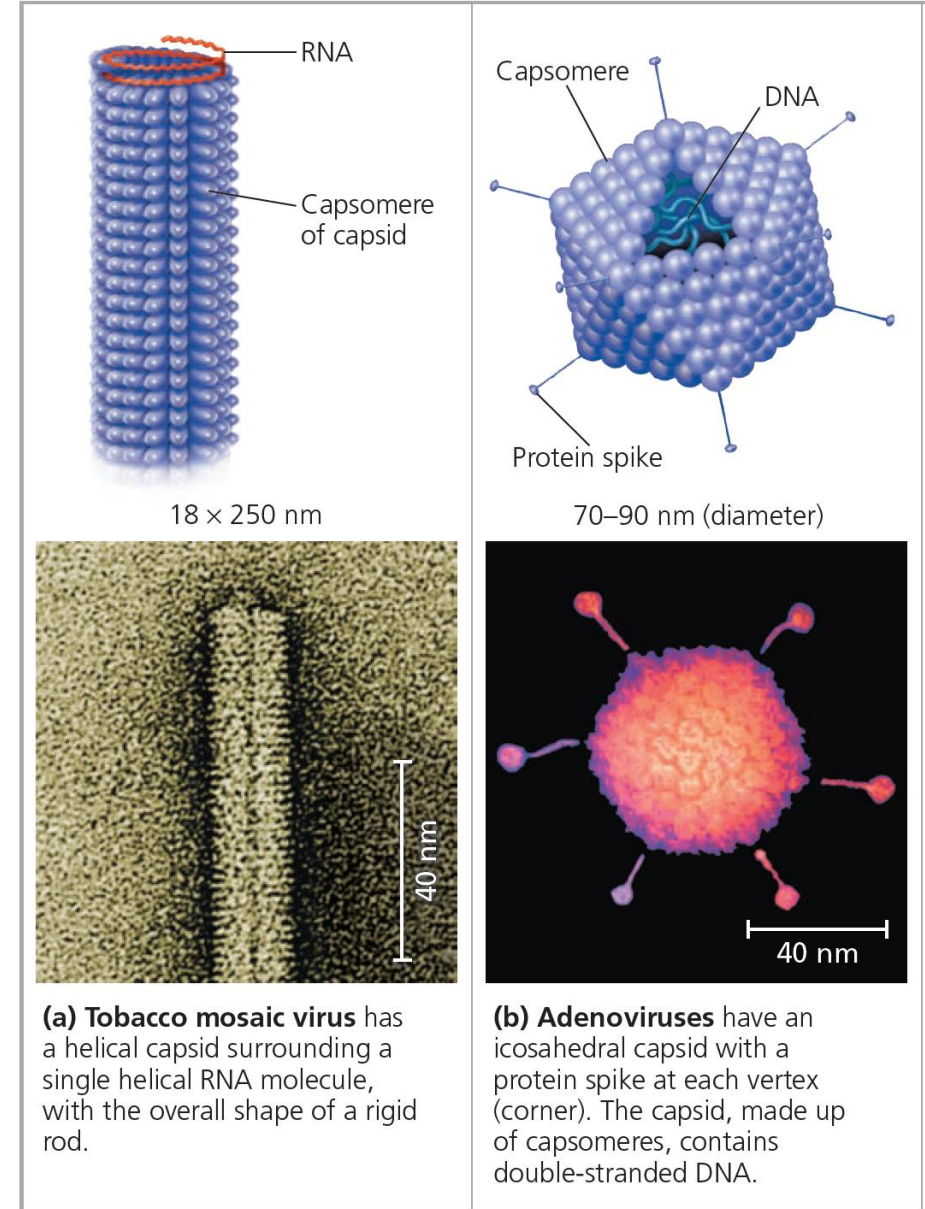
- Virüs genomu DNA ya da RNA olabilir; çift ya da tek iplikli farklı yapılar görülebilir.
- Genom çoğunlukla tek bir lineer ya da dairesel molekül şeklindedir.
- Bazı virüslerde genom birden fazla nükleik asit molekülünden oluşabilir.
- Gen sayısı oldukça değişkendir: 3 gen içeren virüslerden 2.000 gene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

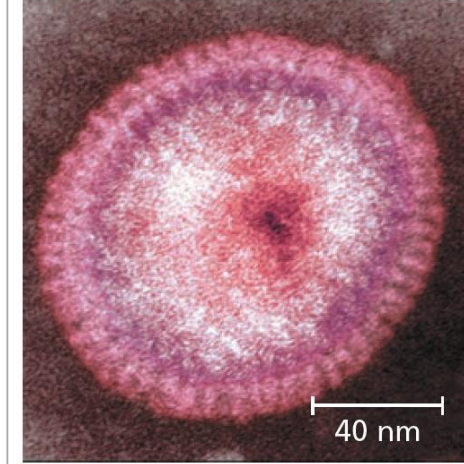
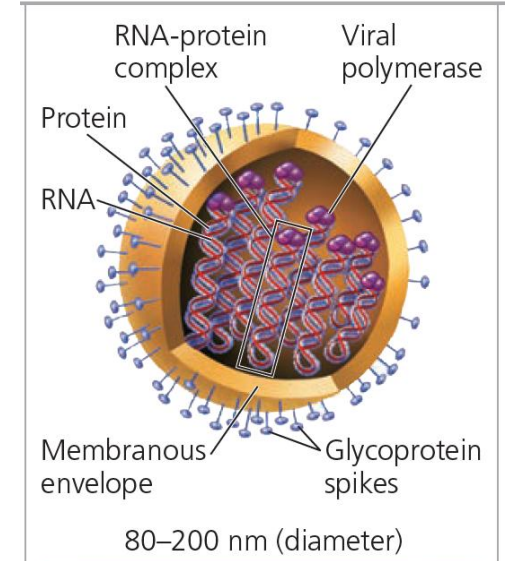
# Helikal ve İkozaderal Virüs Yapıları

- 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.



# Viral Zar (Envelope) ve Enfeksiyon Avantajı

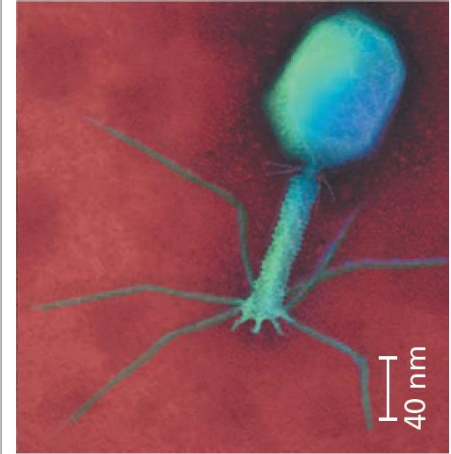
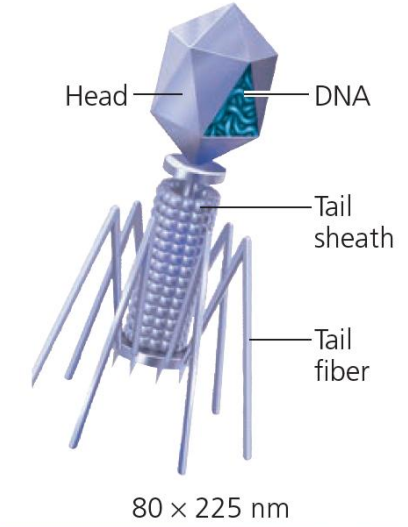
- Bazı hayvan virüslerinde kapsidi çevreleyen membran yapıda bir zarf bulunur.
- Bu zarf konak hücre membranından türediği için fosfolipid ve protein içerir.
- Aynı zamanda virüse ait glikoproteinler ve bazı viral enzimler de bu yapıya dahildir.
- Zar, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanmasını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

# 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.

# 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.

# Doku Spesifikliği ve HIV Örneği

- 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.

# Viral oğalmanın Başlangıcı

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

# Viral Genom Hücreyi Ele Geçirir

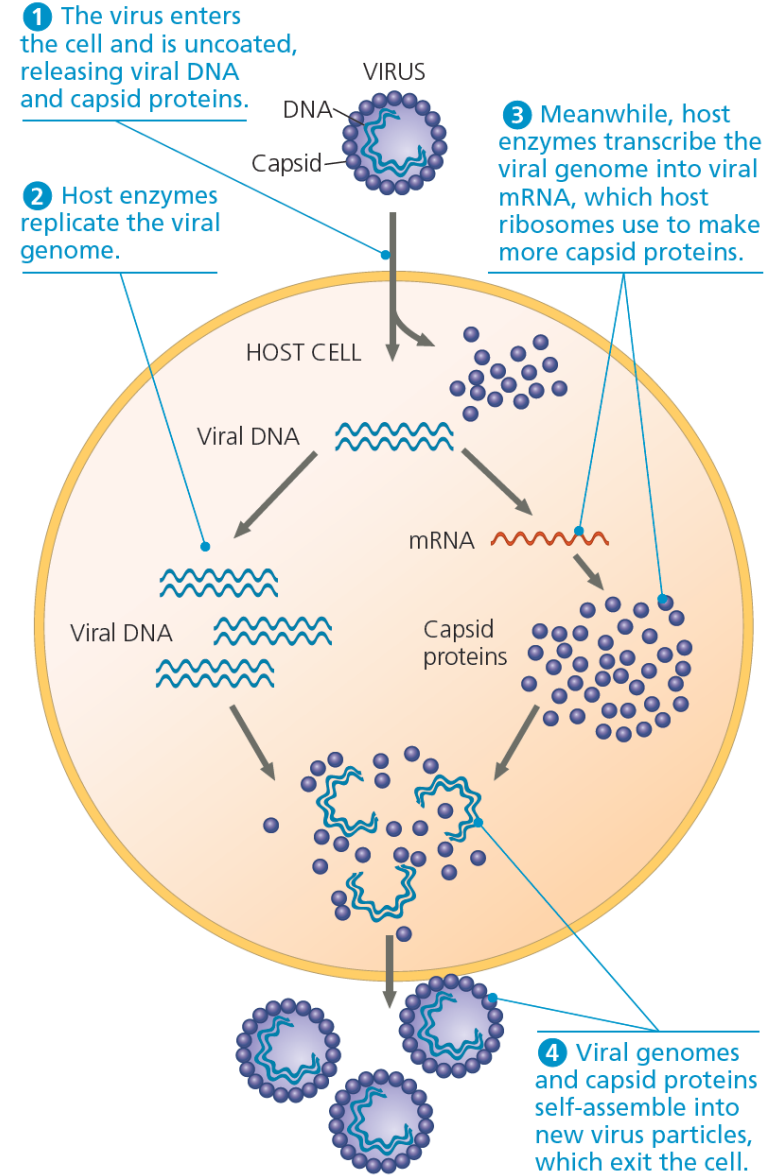
- Viral genom hücre içine girince, konak, virüsün komutasına geçer.
- Hücre artık viral genomun kopyalanması ve viral protein üretimi için çalışır.
- Konak; ribozom, enzim, ATP ve ihtiyaç duyulan tüm yapı taşlarını sağlar.
- DNA virüsleri çoğu zaman konak DNA polimerazını, RNA virüsleri ise kendi RNA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

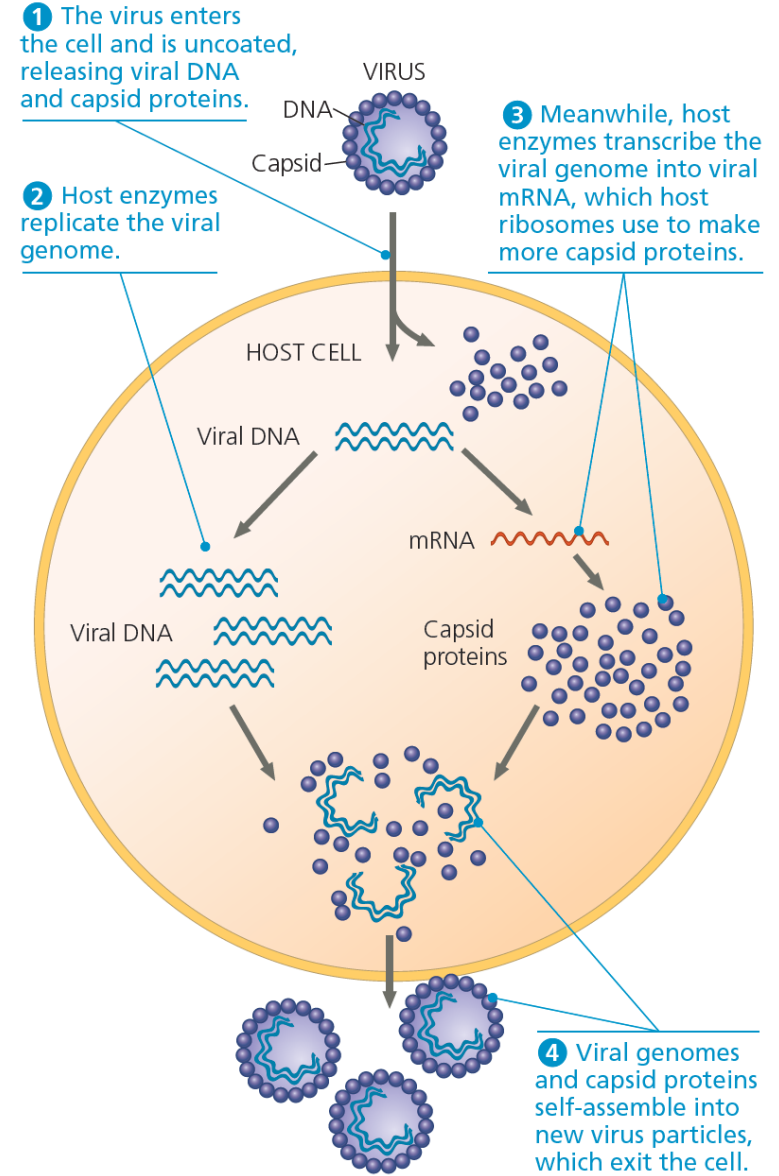
# Çeşitli Çoğalma Stratejileri

- 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.



# Fajlarda oğalma Döngülerine Genel Bakış

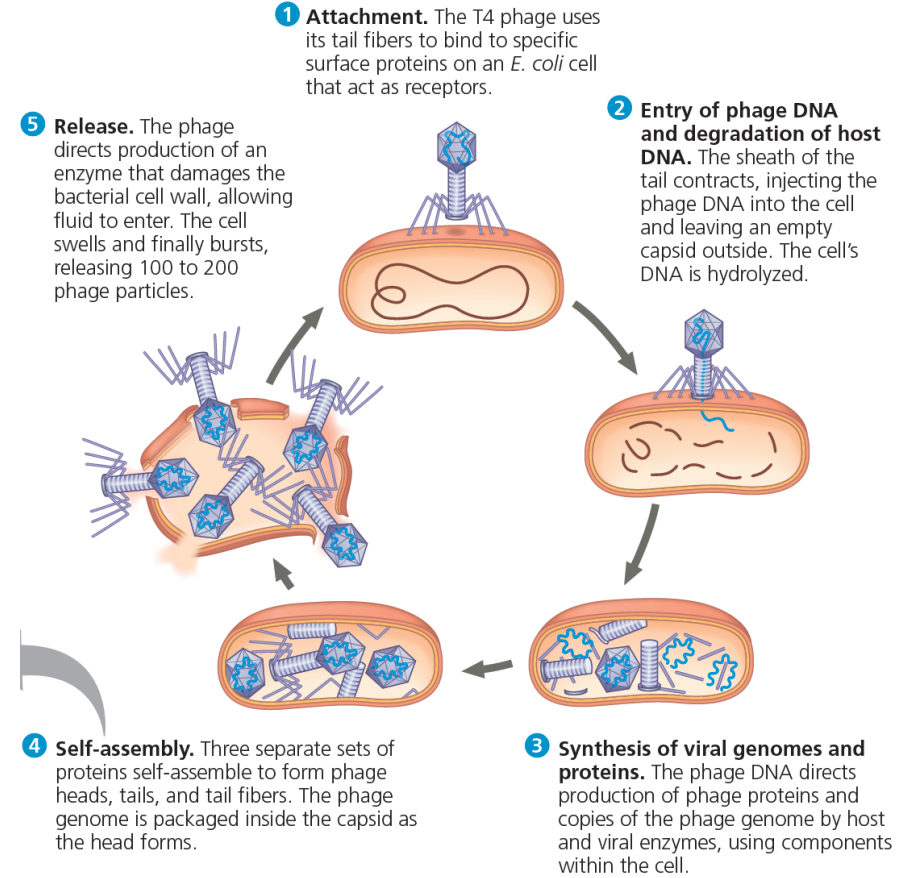
- Fajlar, en fazla araştırılmış virüs gruplarından biridir.
- Çift iplikli DNA taşırlar ve iki farklı çoğalma mekanizması gösterebilirler.
- Bu iki yol litik döngü ve lizojenik döngüdür
- Bu döngüler, fajların konak hücre ile olan etkileşimlerini belirler.

# 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.

# Litik Döngünün Ayrıntıları

- T4 fajı, kuyruk liflerini kullanarak *E. coli* hücreesindeki 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

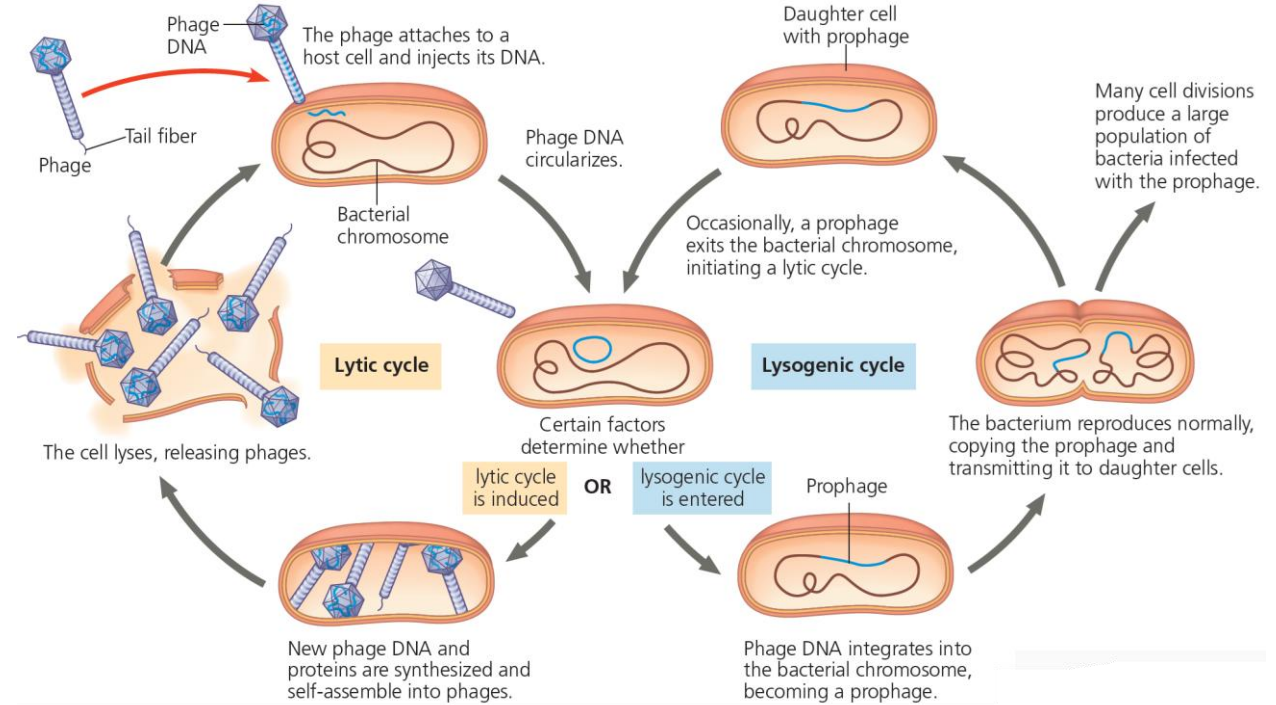
- Birkaç ardışık litik enfeksiyon, tüm bakteri popülasyonunu kısa sürede yok edebilir.
- Bu nedenle fajlar mikrobiyal kontrol çalışmalarında dahi değerlendirilmektedir.
- Her yeni faj parçacığı, enfeksiyonun çığ gibi büyümesine yol açabilir.
- Bu döngü, hücreyi tamamen faj üretim fabrikasına dönüştürür.

# Lizojenik Döngü: Sessiz Bekleyiş

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

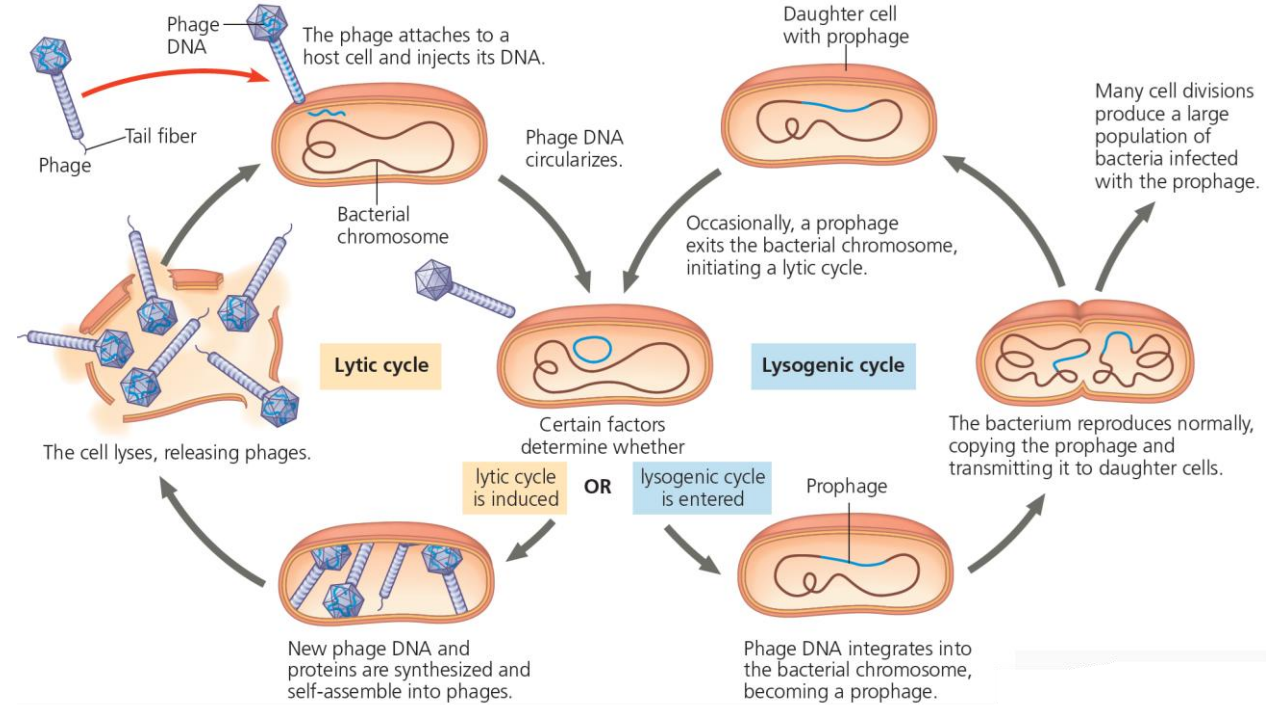
# Lizojeninin Başlangıcı

- 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.



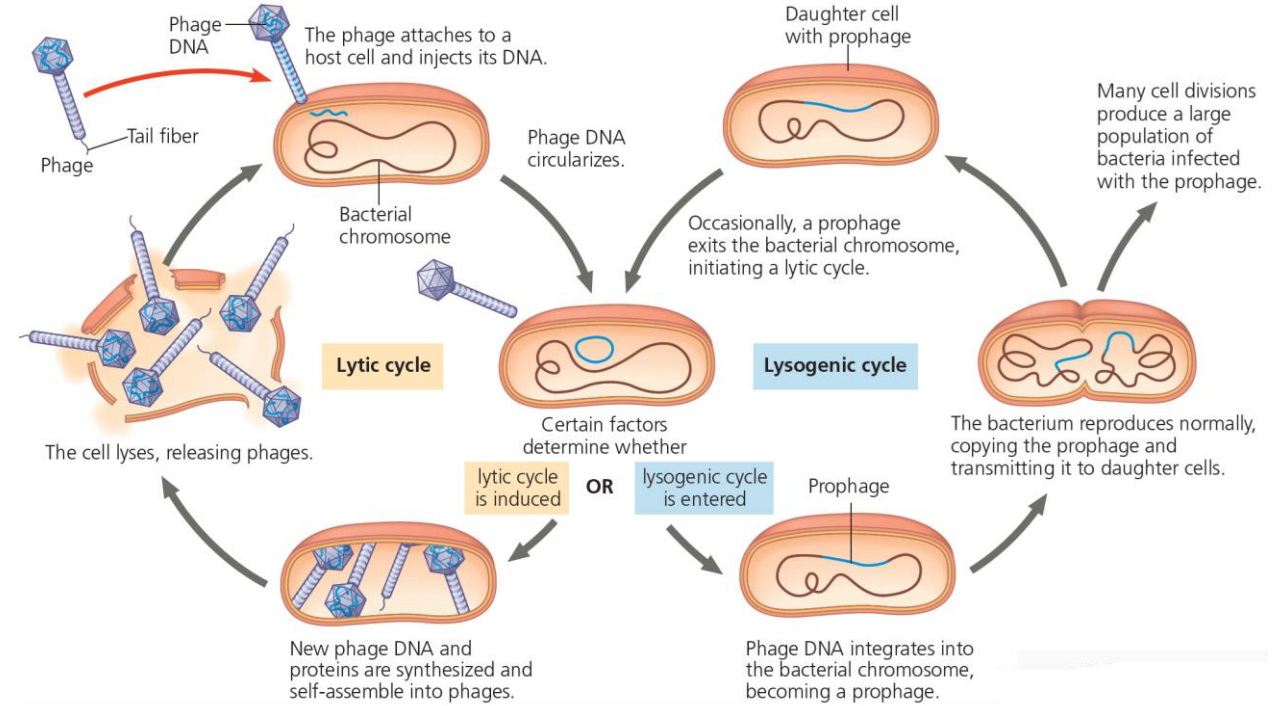
# Profaj Oluşumu ve Sessiz Genom

- 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.



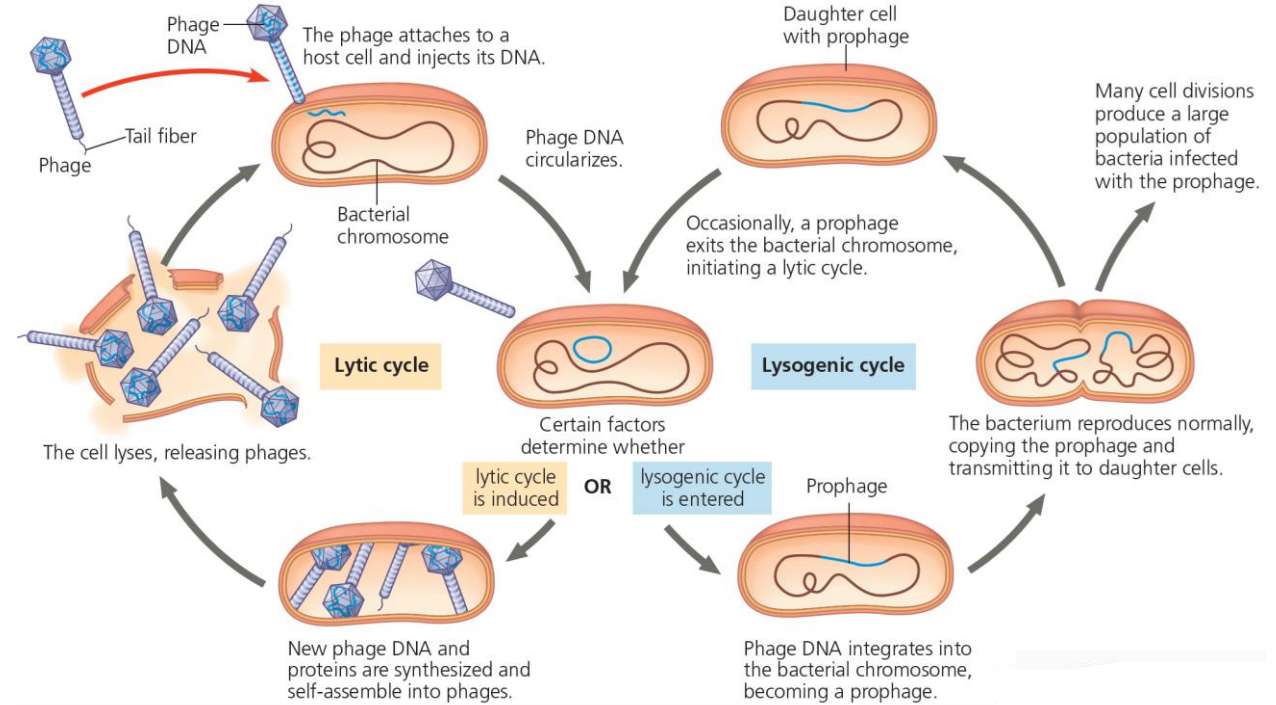
# Kalıcı Enfeksiyon ve Nesiller Boyu Aktarım

- 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.

# Savunma 2: Restriksiyon Enzimleri

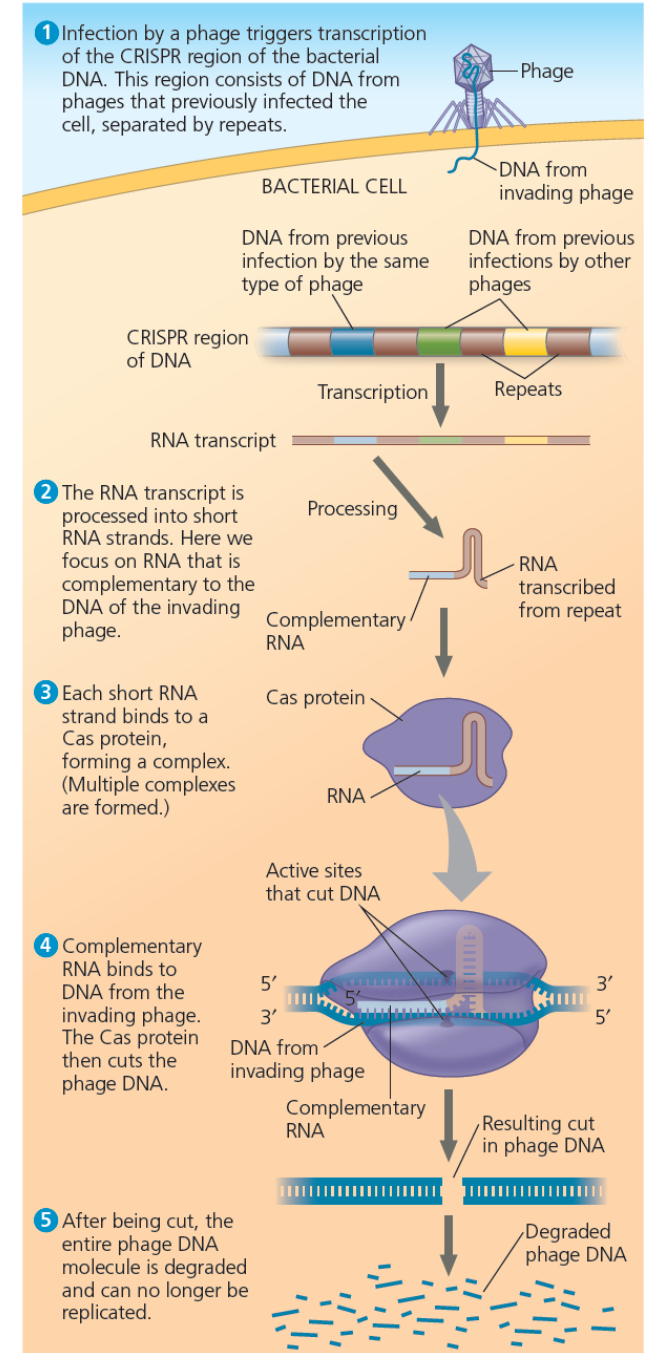
- Bakteri hücrelerine giren faj DNA'sı yabancı olarak tanınır.
- Restriksiyon enzimleri bu DNA'yı keserek etkisiz hâle getirir.
- Bakteri kendi DNA'sını metilasyon ile korur.
- Bu enzimler daha sonra moleküler biyolojide yaygın kullanım alanı bulmuştur.

# 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.



# Evrimsel Silahlanma Yarışı

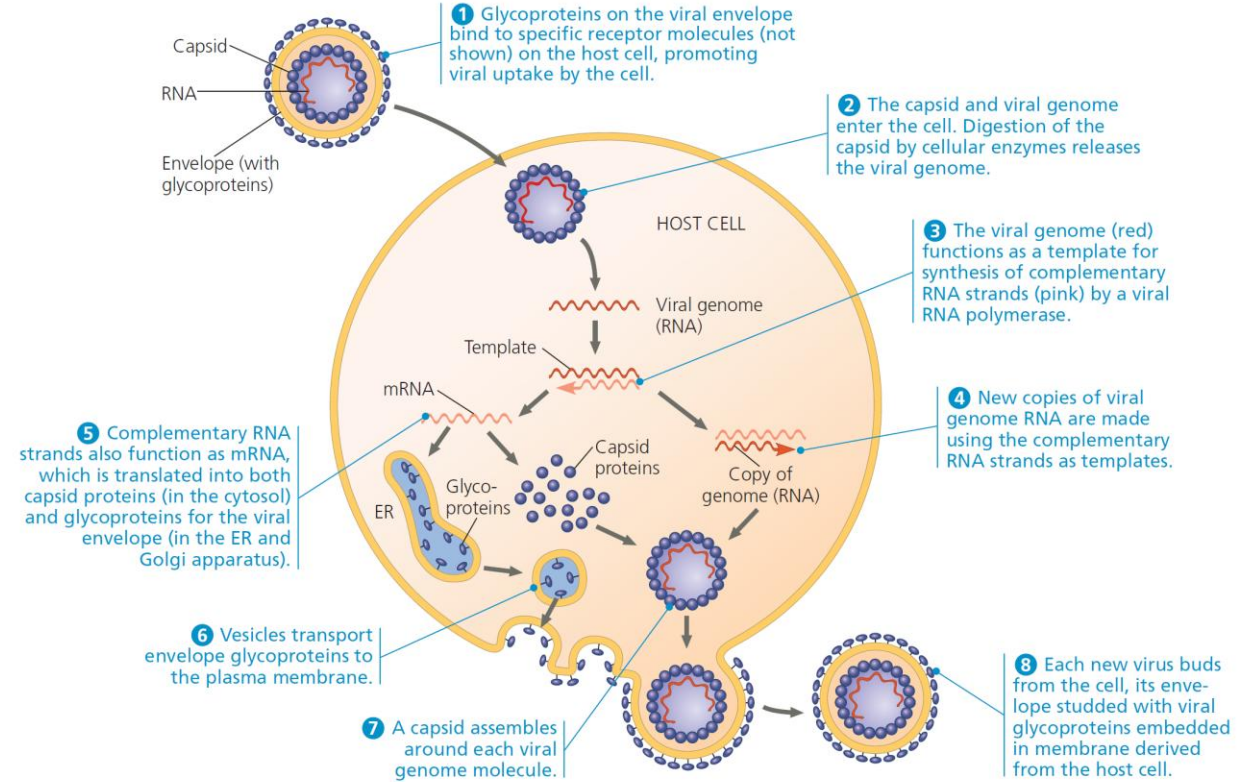
- Bakteri avantaj sağladıkça fajlar da yeni mutasyonlar geliştirir.
- Fajlar yeni reseptörlere bağlanmayı öğrenebilir veya enzimlere direnç kazanabilir.
- Bu süreçte iki taraf da sürekli olarak evrim geçirir.
- Bu ilişki, "evrimsel dinamik bir savaş" şeklinde sürer.

# 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.

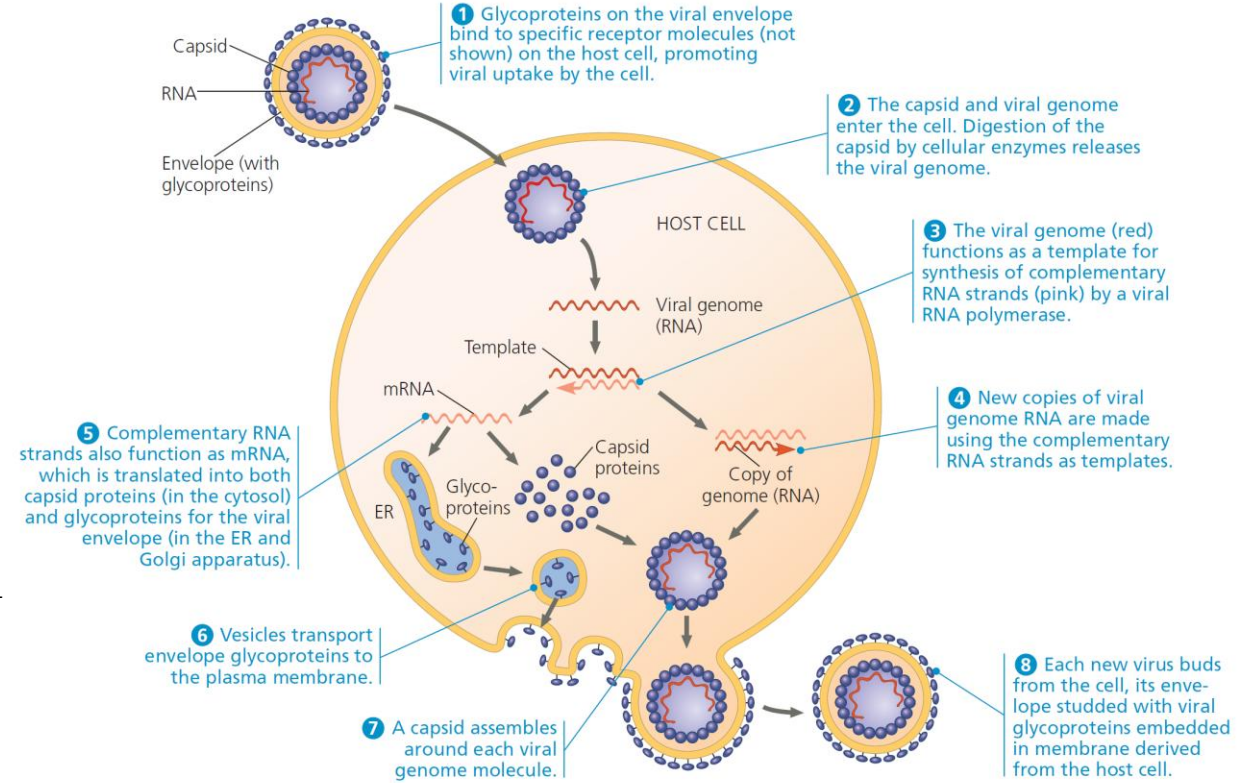
# Viral Zarfın Rolü ve Enfeksiyonun Başlangıcı

- 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.



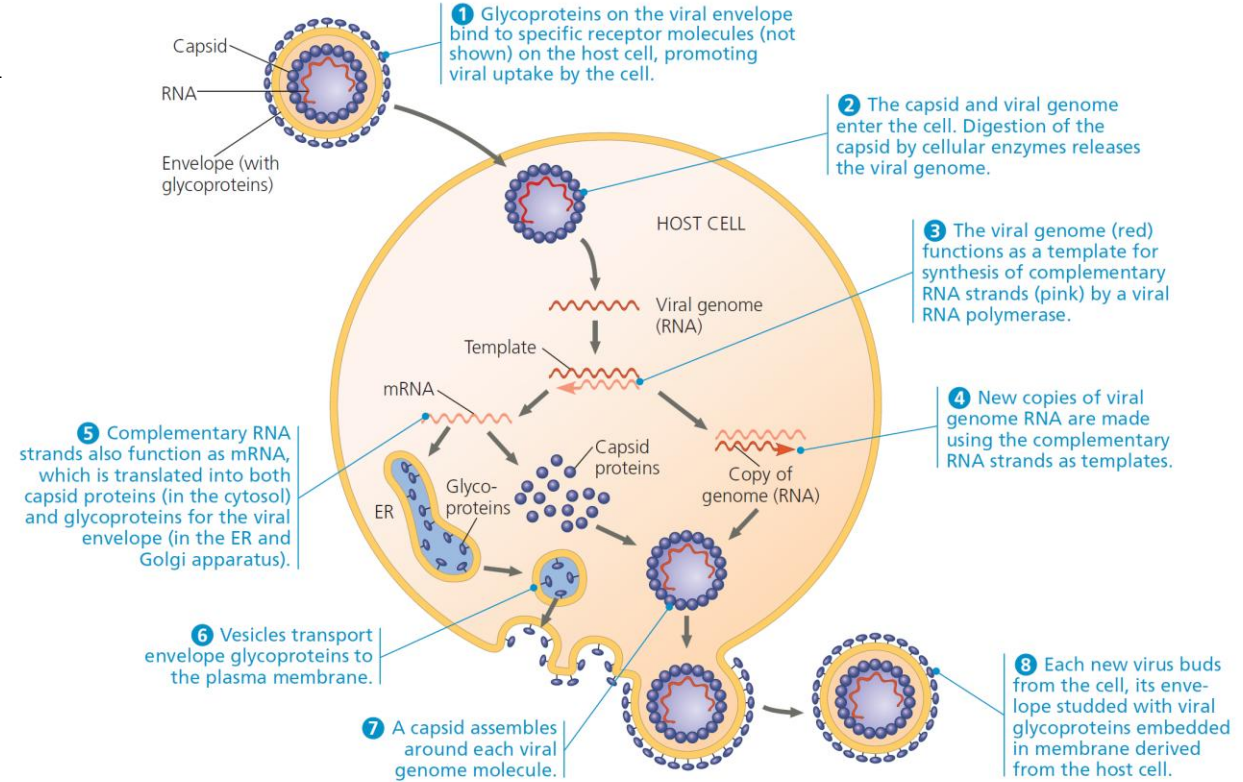
# Viral Zarfın Rolü ve Enfeksiyonun Başlangıcı

- 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.

# 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.

# 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

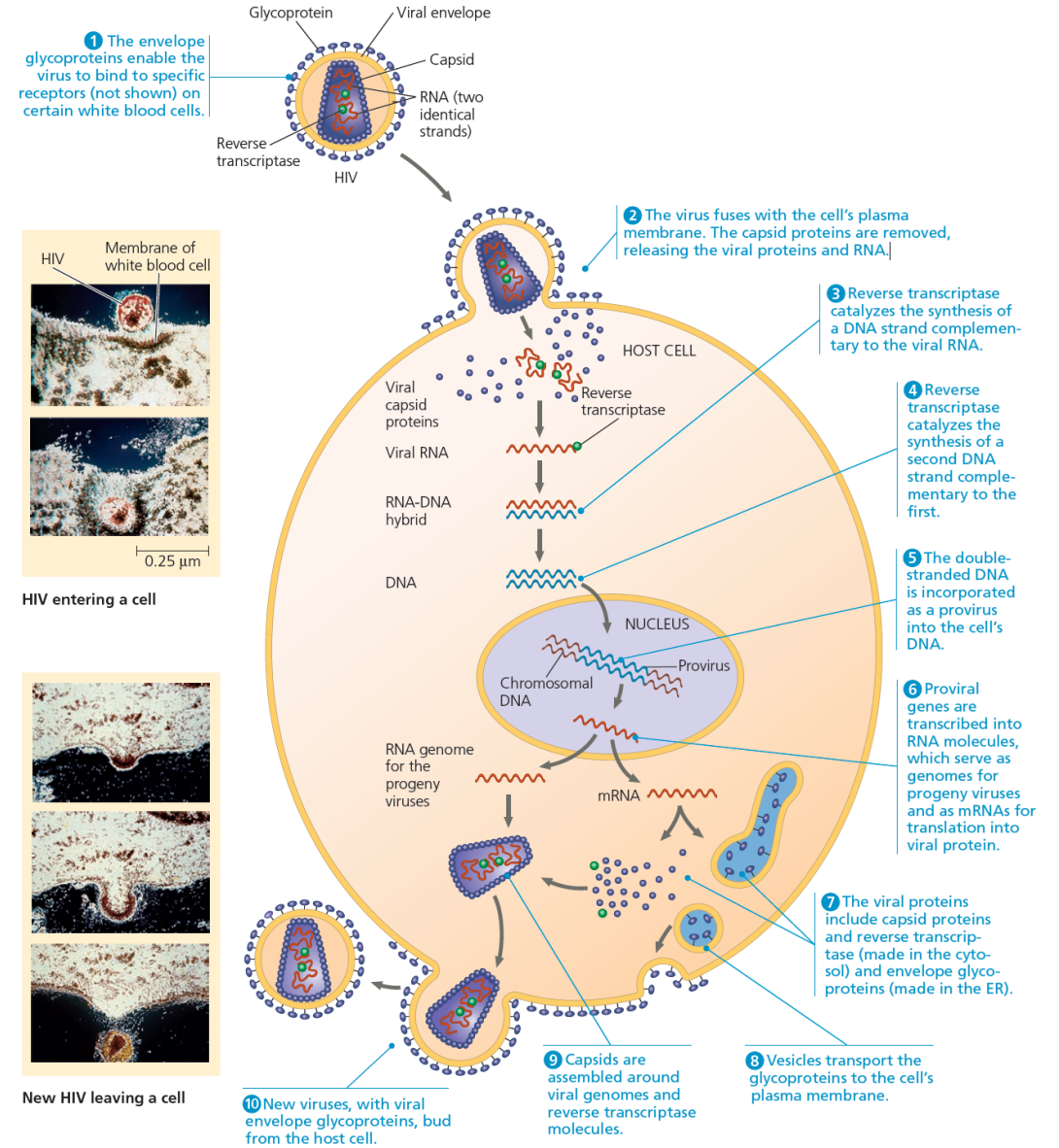
- Retrovirüsler (Sınıf VI) RNA'dan DNA sentezi yapar.
- Bu işlem için kullandıkları enzim revers transkriptaz olarak adlandırılır.
- Genetik bilgi akışı RNA → DNA yönünde ilerler, bu nedenle “retro” ismi verilmiştir.
- HIV bu grubun en önemli tıbbi örneklerinden biridir.

# 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.

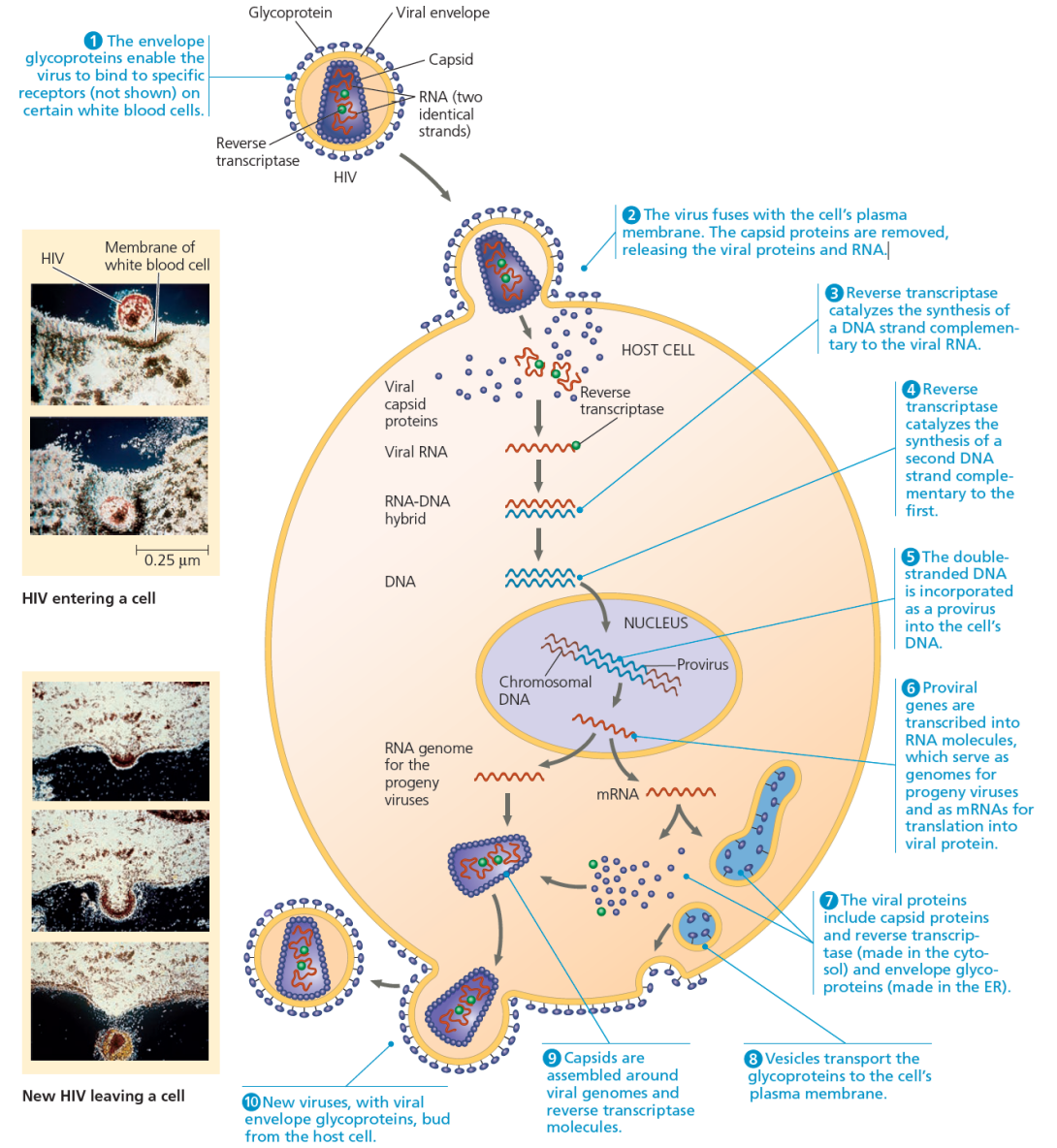
# HIV Replikasyon Döngüsüne Genel Bakış

- 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.



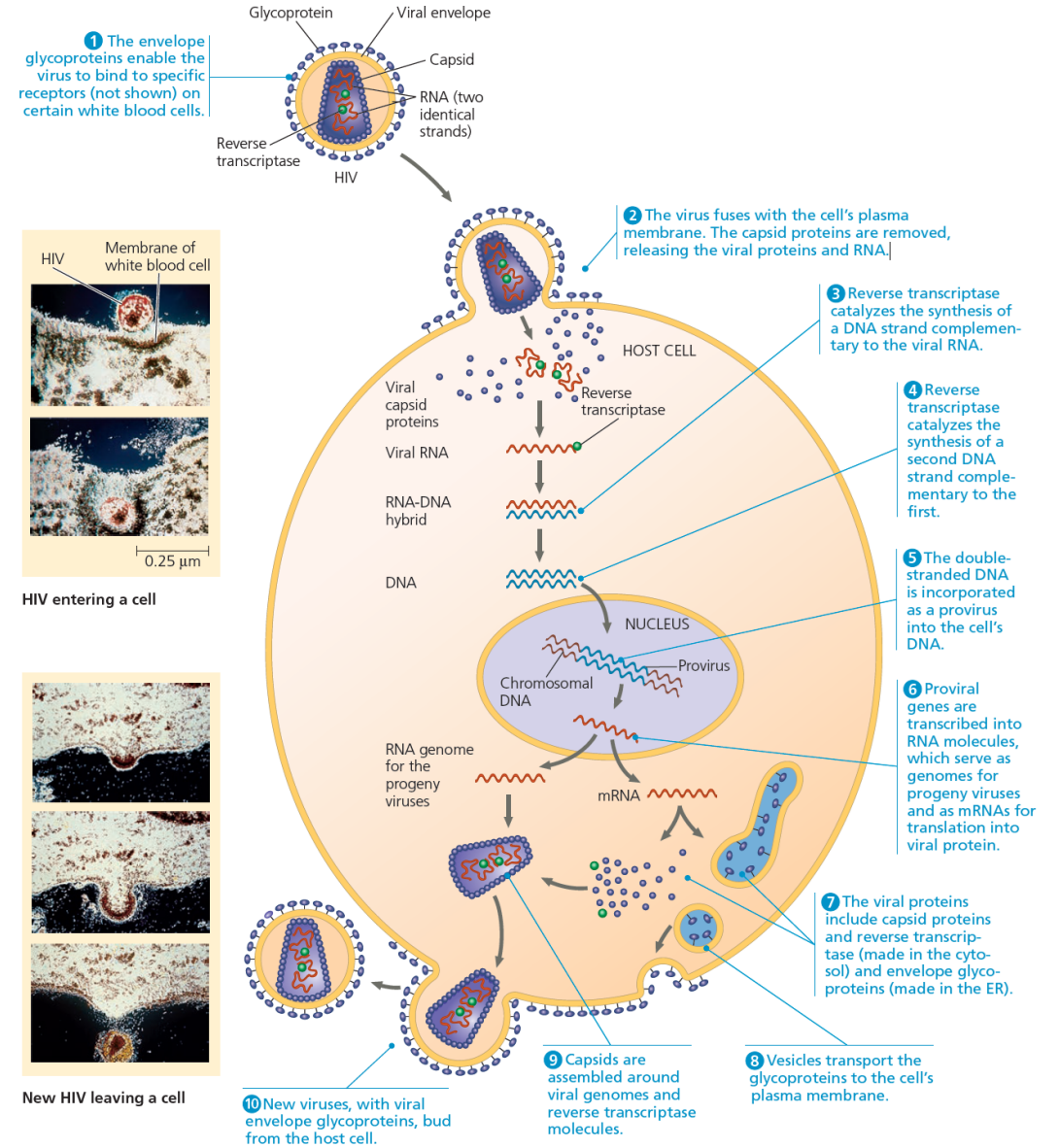
# HIV Replikasyon Döngüsüne Genel Bakış

- 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.

# Virüsler Canlı mı? Sınırdaki 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.

# 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.

# 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.

# Çözölmemiş Bir Evrimseel Bulmaca

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

# 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: Bağışıklık Sisteminin Müttefiki

- Aşılar, patojenin zararsız hâllerinin verilmesiyle bağışıklığı 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.

# 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.

# 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.

# 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.

# 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.

# Ortaya Çıkan (Emerging) Virüsler

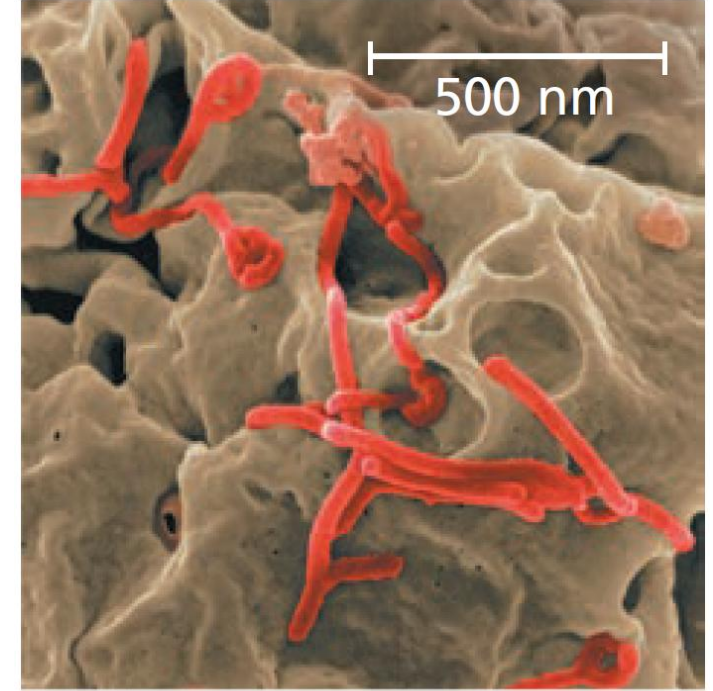
- Ani şekilde görülmeye başlayan virüslere emerging virüsler adı verilir.
- HIV, 1980'lerde fark edilen en bilinen örnektir.
- Daha sonra 1959'da Kongo'da eski bir vaka saptanmıştır.
- Virüsler çoğu zaman önceden var olup, yeni fark edilmektedir.

# 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.

# Ebola: Ölümcül Kanamalı Ateş

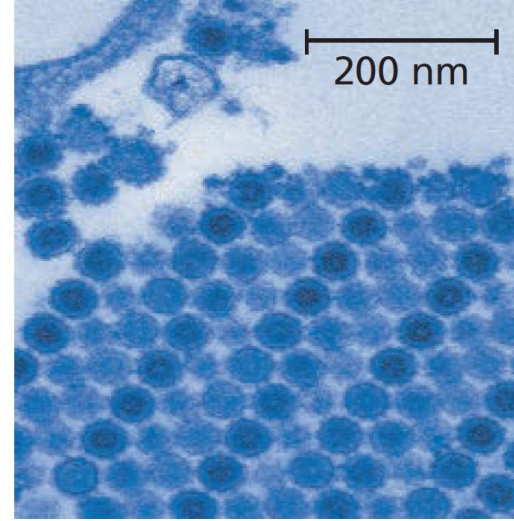
- Ebola virüsü, 1976'da Orta Afrika'da tanımlanmıştır.
- Şiddetli kanamalar, yüksek ateş ve dolaşım çökmesine yol açar
- 2014'teki büyük salgın nedeniyle WHO küresel acil durum ilan etmiştir.
- Binlerce ölümle sonuçlanan yüksek ölüm oranlı bir hastalıktır.



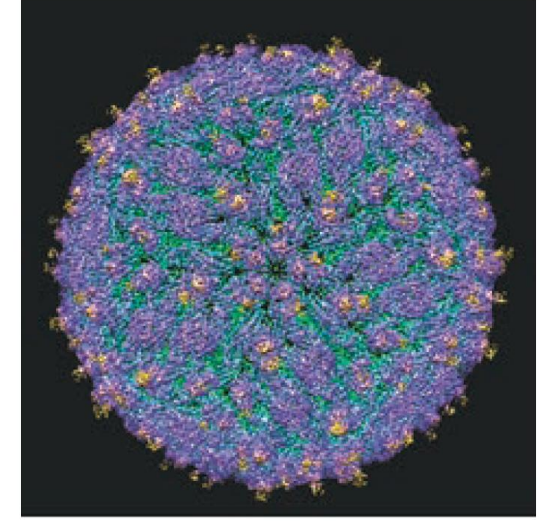
**(a) Ebola viruses**  
budding from a monkey  
cell (colorized SEM).

# 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.

# 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.

# 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.

# Neden Virüsler Ortaya Çıkıyor?

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

# İzole Pop lasyonlardan Yayılım

- Başta gizli kalan viral hastalıklar sosyal değişimlerle k reselleşebilir.
- 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.

# 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.

# 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.

# 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.

# Bilimsel Araştırmalar ve Güvenlik Tartışmaları

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

# 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.

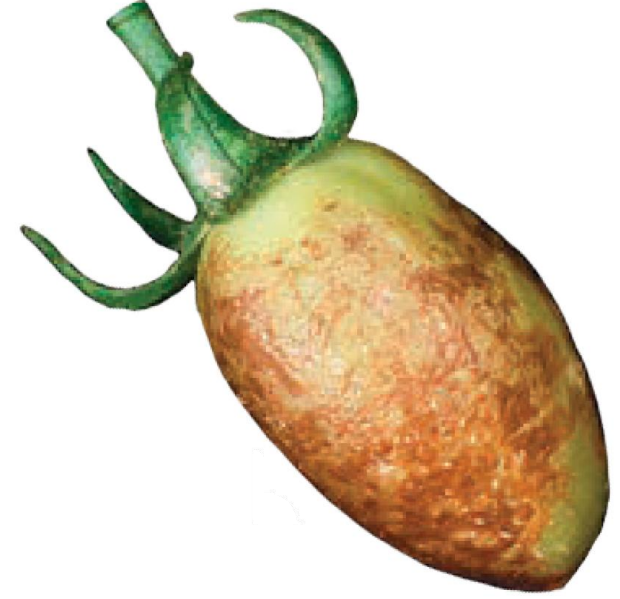
# İklim Değişikliği ve Sivrisinek Virüsleri

- 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

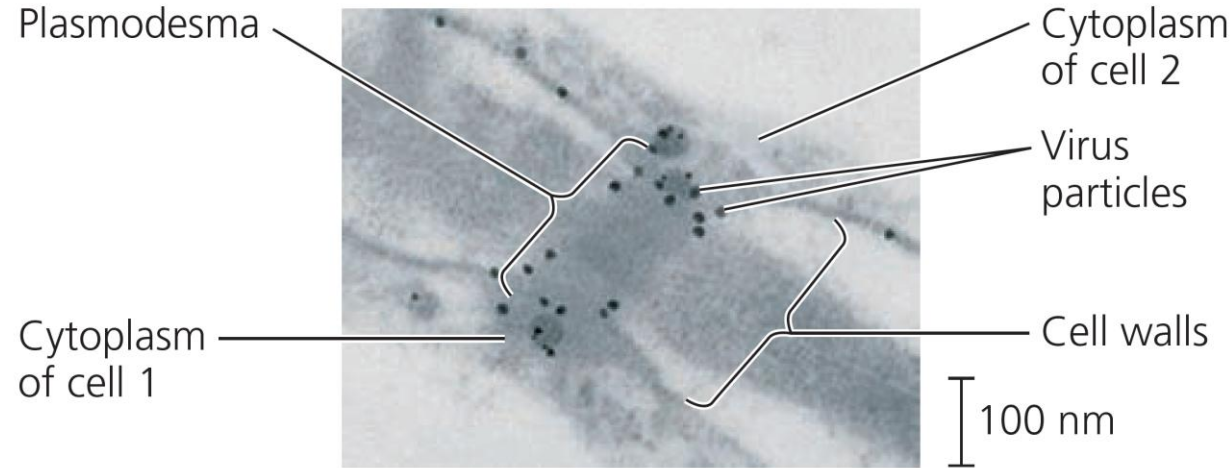
- Virüs dış kaynaklardan gelerek bitkiyi yatay yolla enfekte edebilir.
- Rüzgâr, yaralanmalar ve otçul canlılar epidermisin zayıflamasına neden olur.
- Böcekler hem zarar vererek giriş kapısı oluşturur hem de virüs taşıyıcısıdır.
- Bahçe ekipmanlarıyla farkında olmadan bulaşma gerçekleşebilir.

# 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.

# 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.



# Prionlar: Protein Yapılı Bakteri ve Virüslerden Farklı Patojenler

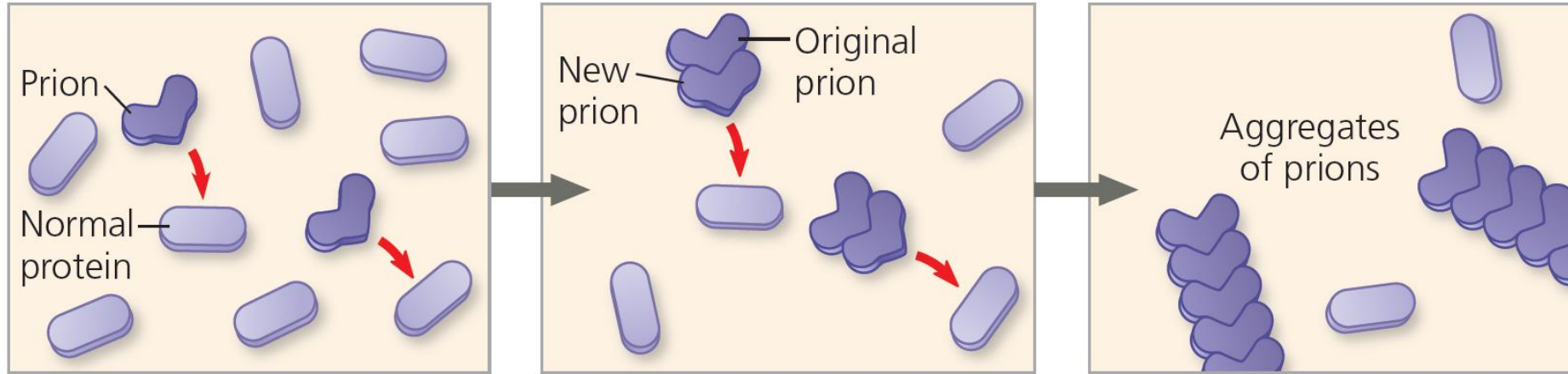
- Prionlar, nükleik asit içermeyen enfeksiyöz proteinlerdir.
- Bazı hayvan ve insanlarda sinir sistemi yıkımına yol açarlar.
- Scrapie, deli dana ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı en bilinen örneklerdir.
- Prionlar gıda ile bulaşabilir; bu durum ciddi halk sağlığı riskidir.

# 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.

# 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'ın çalışmaları ile geniş kabul görmüş ve 1997'de Nobel Ödülü'nü almıştır.
- Prionların Alzheimer ve Parkinson gibi diğeri nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkili olabileceğı düşünölmektedir.
- Bu alanda hâlâ çözülememiş pek çok bilimsel soru vardır.

# Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

