

VİRUSLARDA ÇOĞALMA

VEYA

VİRAL REPLİKASYON

İnfeksiyonun ilk basamağı olup, virus replike olabilmek için mutlak suretle kendisine duyarlı hücre arar. Bu durumu virus-konak hücre arasındaki epitop-paratop (reseptör-antireseptör) ilişkisi belirler ve konak spektrumu olarak adlandırılır.

3 temel basamaktan oluşur;

- Replikasyona hazırlık
- Replikasyon ve virus genom ekspresyonu
- Agregasyon ve olgun virus partikülünün serbest kalışı

Replikasyon Siklusu

Olgun bir virus partikülünden (Parental virus), enfektif yavru viruslar (Progeny virus) oluşana kadar geçen süreye ve olaylar zincirine verilen addır.

- Ataçman (Attachment-Adsorbsiyon)
 - Penetrasyon
 - Soyunma (Uncoating-Kapsitten arınma)
 - Genom replikasyonu ve gen ekspresyonu
 - Toparlanma (Agregasyon)
 - Olgunlaşma
 - Saçılım
- } EKLIPS

1. Adsorbsiyon (Ataçman)

- Hücre yüzeyinde bulunan reseptörler (paratop) ile virus tutunma proteinleri (epitop) arasında meydana gelen reversible bir olay olup, ortam
 - » Tuz konsantrasyonu
 - » pH'sı
 - » Isısı tarafından direkt olarak etkilenir.
- Bu şartlarda meydana gelebilecek değişiklikler bağlanmayı bozabileceği gibi, uygun olmayan şartlarda tutunma meydana gelmez.
- Ataçmandan sorumlu viral proteinler zarflı viruslarda zarf üzerinde, zarfsızlarda ise kapsitte yer alır.

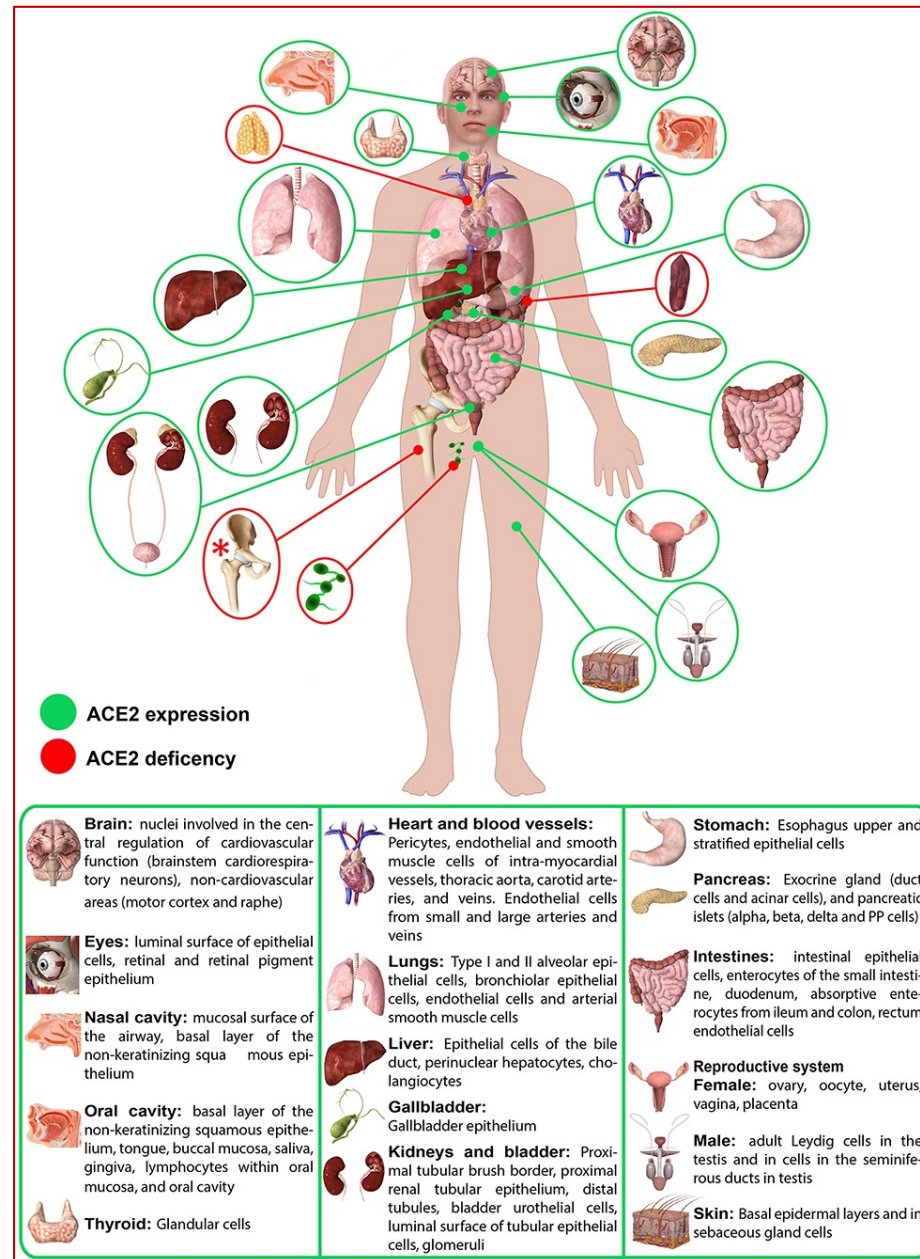
Önemli Reseptörler

Virus	Receptor
HIV	CD4
Hantaviruses, foot-and-mouth disease virus	Integrin $\alpha v\beta 3$
SARS coronavirus	ACE2
Rabies virus	nAChR
Echovirus (E-6, E-7, E-11, E-12, E-20, E-21 and E-70), coxsackievirus A and B (CV-A21, CV-B1, CV-B3 and CV-B5)	CD55
HCoV-229E (severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus)	APN
Vesicular stomatitis virus	PS receptor
Encephalomyocarditis virus	VCAM1
Hepatitis A virus	HAVCR1
Measles virus vaccine strains	CD46
Measles virus wild-type strains	SLAM
MERS coronavirus	DPP4
Nipah virus	Ephrin B2, Ephrin B3
Lassa virus, lymphocytic choriomeningitis virus	DAG1
Junin arena virus, Machupo virus	TRFC
Sendai virus	ASGR2

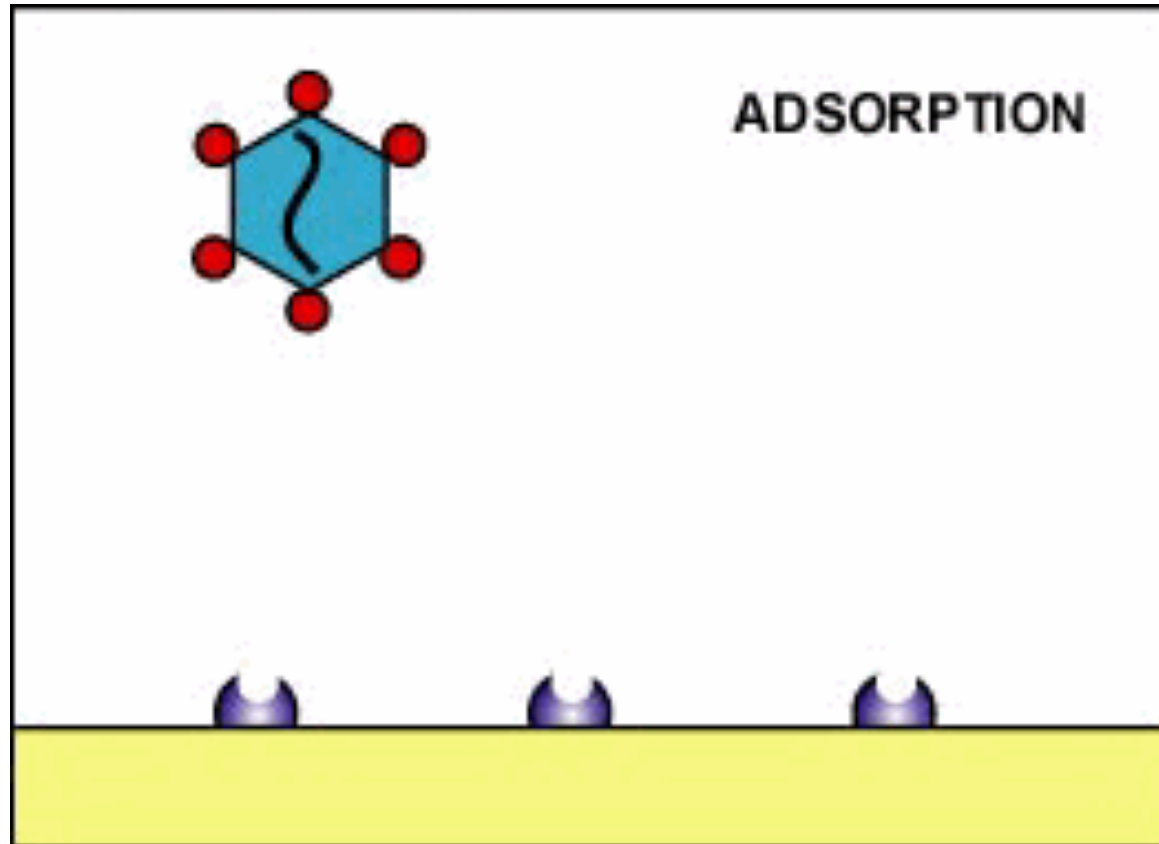
Viral Protein - Reseptör İlişkisi

Virus	Cell receptor	Virus protein(s) Involved In	
		attachment to receptor	fusion
Naked viruses			
Approx. 90% of human rhinoviruses	Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)	VP1 + VP3	
Approx. 10% of human rhinoviruses	Low-density lipoprotein receptors	VP1	
Poliovirus	CD155	VP1	
Enveloped viruses			
Murine leukemia viruses	Mouse cationic amino acid transporter	SU (surface glycoprotein)	TM (transmembrane glycoprotein)
HIV-1	CD4	gp120	gp41
Influenza viruses A and B	Sialic-acid-containing glycoproteins	Hemagglutinin	Hemagglutinin
Measles virus	Signaling lymphocyte activation molecule (CD150)	Hemagglutinin	Fusion

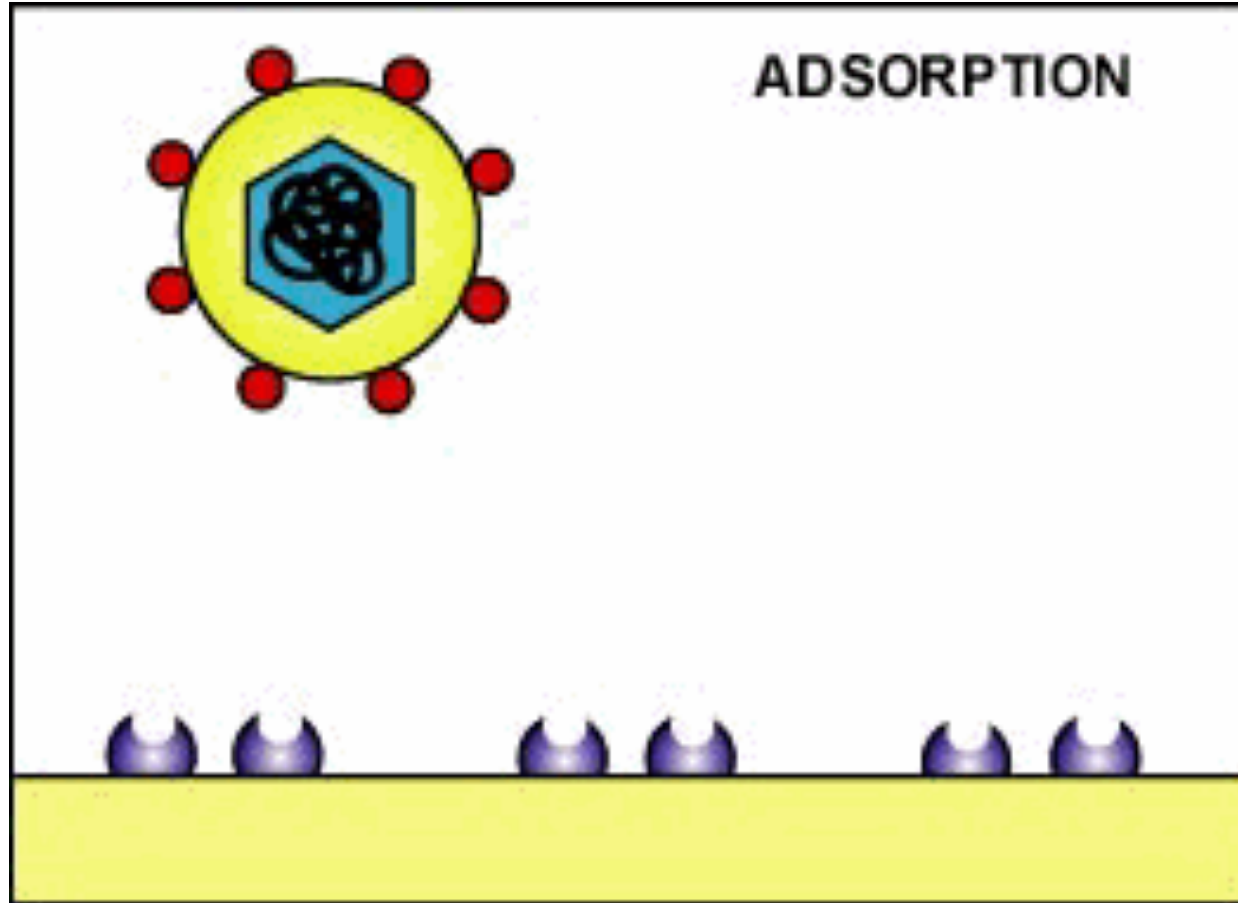
Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2)



1.1. Zarfsız Viruslarda Adsorbsiyon



1.2. Zarflı Viruslarda Adsorbsiyon



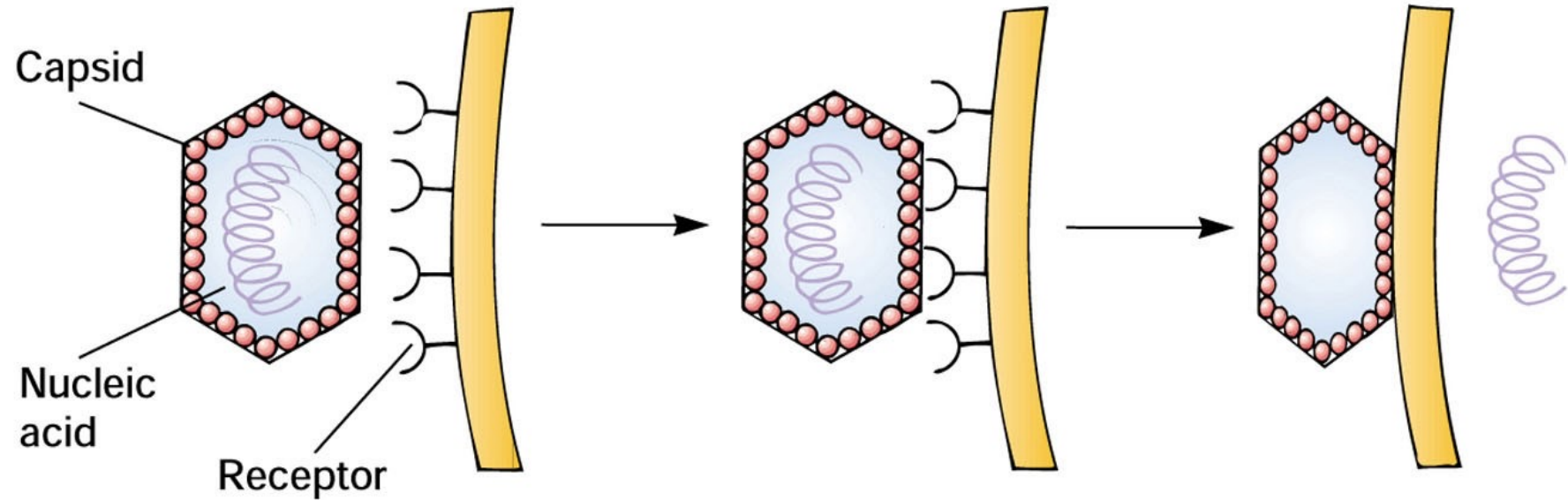
2. Penetrasyon (İçeri girme)

- Hücre yüzeyine tutunan virusun hücre içine alınmasını tanımlar. Bu olay çok kısa sürede ve üç temel mekanizma ile meydana gelir
 - Direkt (Translokasyon)
 - Endositozis (Pinositozis)
 - Füzyon

2.1. Direk Penetrasyon

Zarsız viruslar tarafından meydana getirilir. Hücre yüzeyine adsorbe olan nükleokapsite ait genetik materyal hücre içine direkt alınır.

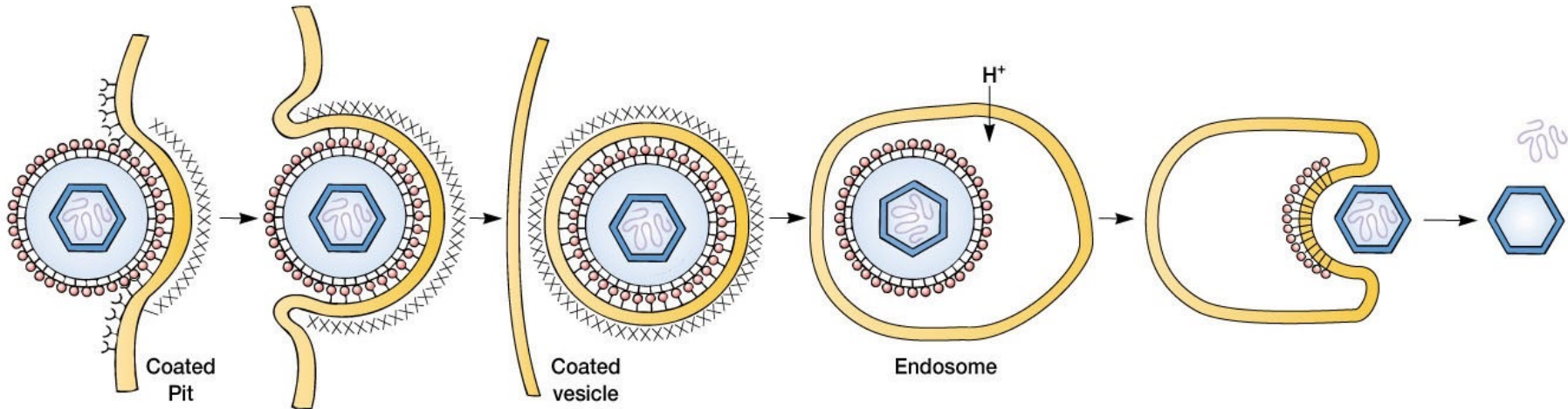
Direct penetration by naked viruses



2.2. Endocytosis

Gerek zarflı ve gerekse zarfsız viruslarda gözlenir. Hücre yüzeyine tutunan virus hücre membranının içeri invagine olması ile sitoplazma içine alınır. Asidifikasyon vezikülleri yardımıyla parçalanarak nükleokapsitin serbest kalması sağlanmış olur.

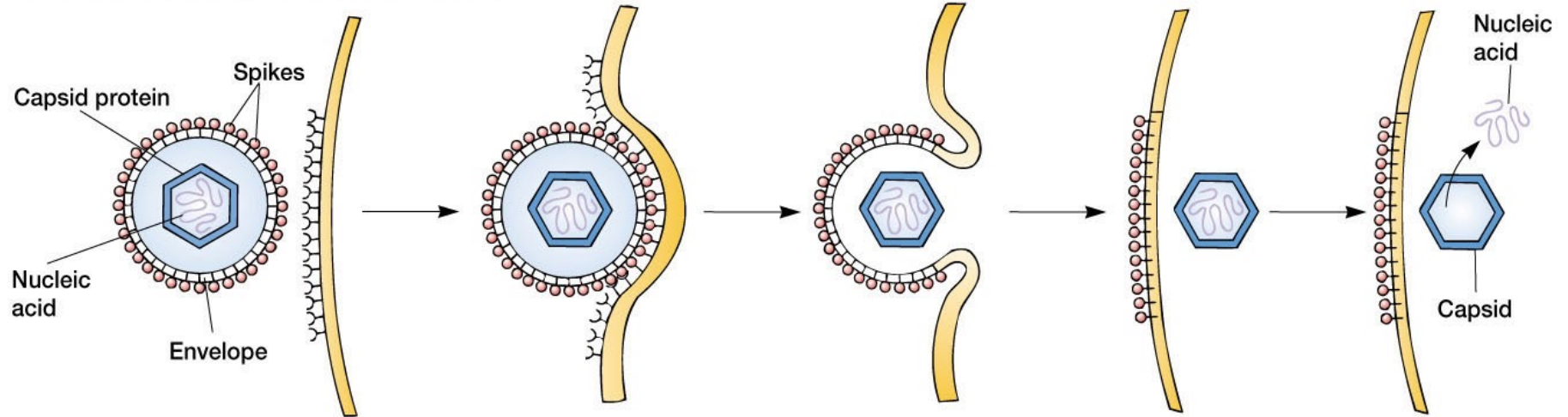
Entry of enveloped virus by endocytosis



2.3. Fusion

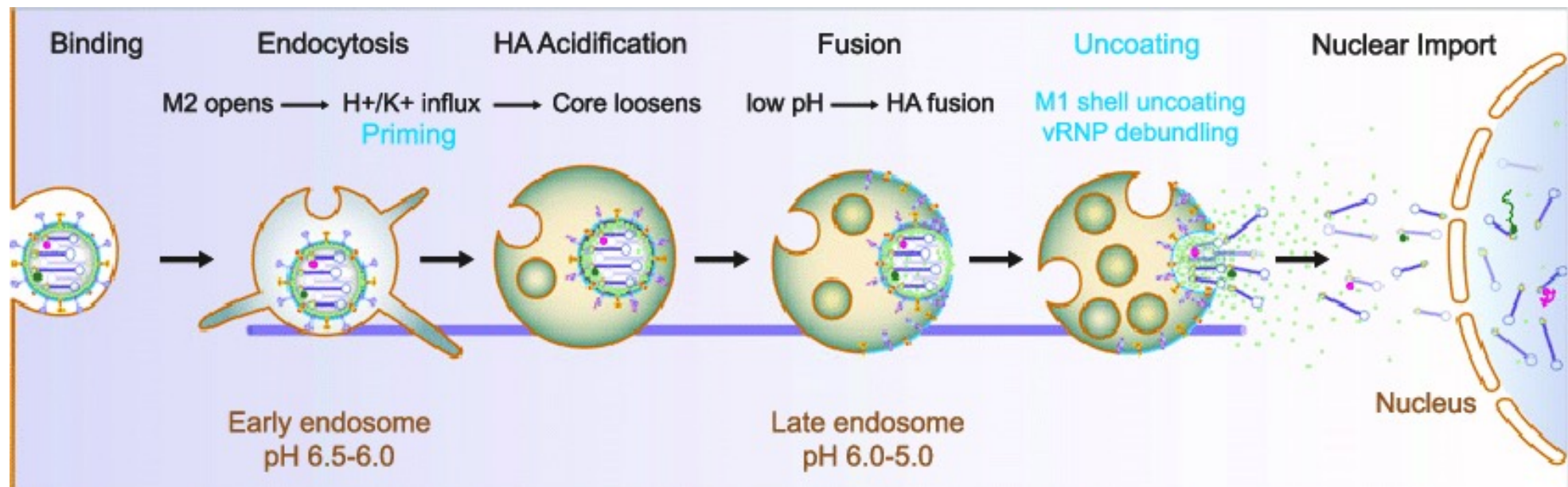
Zarflı viruslar tarafından kullanılan penetrasyon mekanizmasıdır. Hücre yüzeyine adsorbe olan virus zarı hücre zarı ile kaynaşarak nükleokapsit direkt hücre içine direkt alınır.

Enveloped virus fusing with plasma membrane



3. Kapsitten Arınma

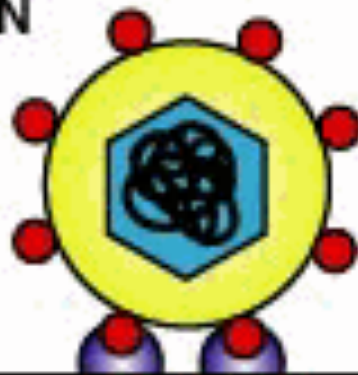
- Zarflı viruslarda meydana gelen füzyon olayı ile kısmi olarak da olsa kapsitten ayrılma meydana gelse de tam anlamıyla çıplanma endozomlar içinde meydana gelir. Enzim içeren veziküller düşük pH yardımıyla endosom veya sitoplazma içindeki virusu asidifiye eder. Bu asit ortam içinde kapsit kısmen veya tamamen parçalanarak n.a.'in serbest kalmasını sağlar. Bundan sonraki dönem gözle takip edilemeyen olayların yer aldığı EKLIPS dönemidir.



PENETRATION
AND
UNCOATING



PENETRATION
AND
UNCOATING



Faydalı link → [PENETRASYON MEKANİZMALARI](https://www.youtube.com/watch?v=D9OtJU3F6eQ)

<https://www.youtube.com/watch?v=D9OtJU3F6eQ>

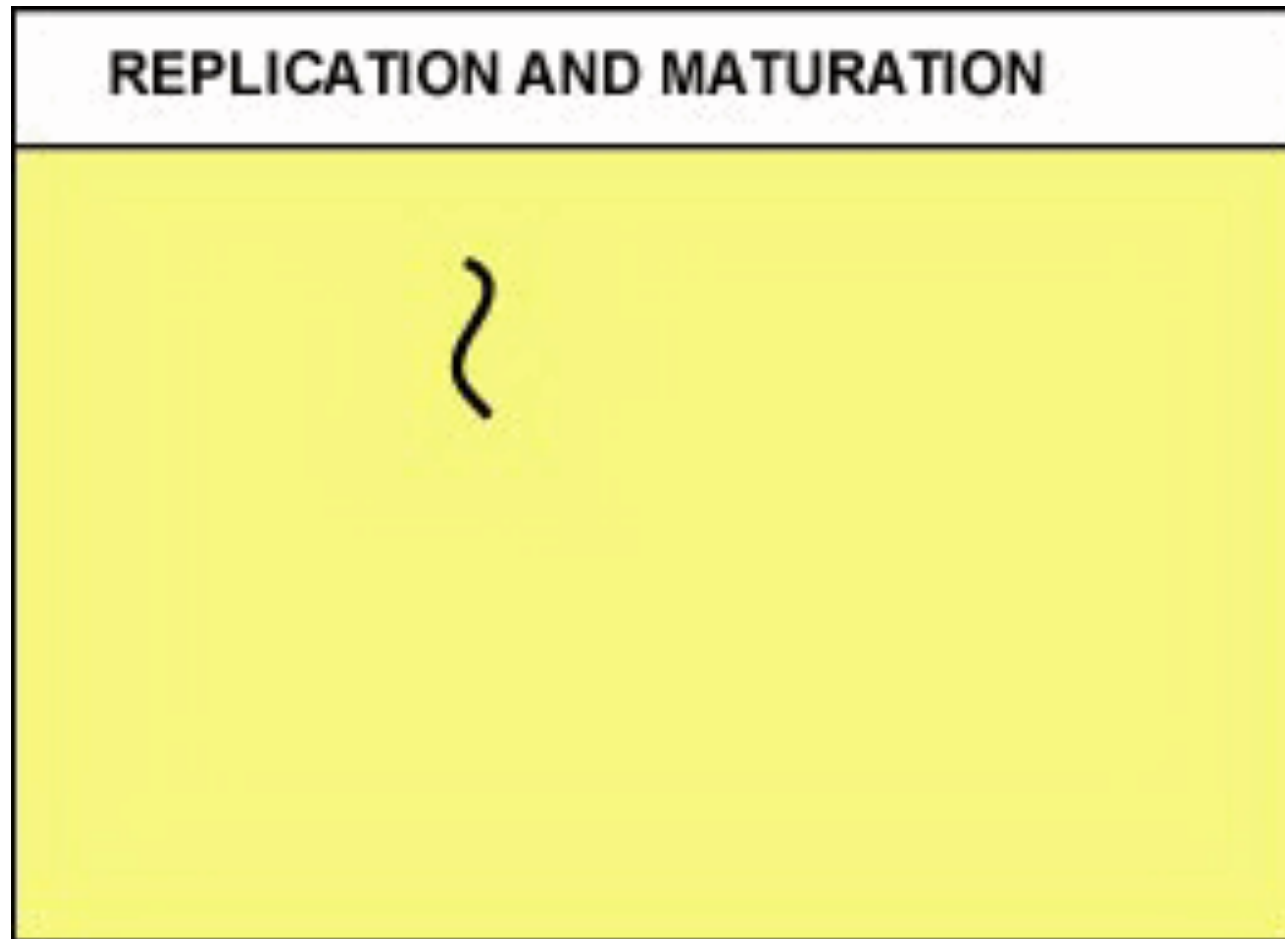
4. Genom Replikasyonu ve Gen Ekspresyonu

- Genom replikasyonu ve translasyon işlemleri, virusun sahip olduğu genomik özelliklere göre farklılık gösterir.
- mRNA yazılımı - Transkripsiyon -
tamamlandıktan sonra erken ve geç dönem proteinlerinin translasyonu gerçekleşir
 - Erken dönem proteinler genom replikasyonunda görev alır
 - Geç dönem proteinler virus yapısal proteinleridir.
- En son olarak PROGENY virus n.a.'leri sentezlenir.

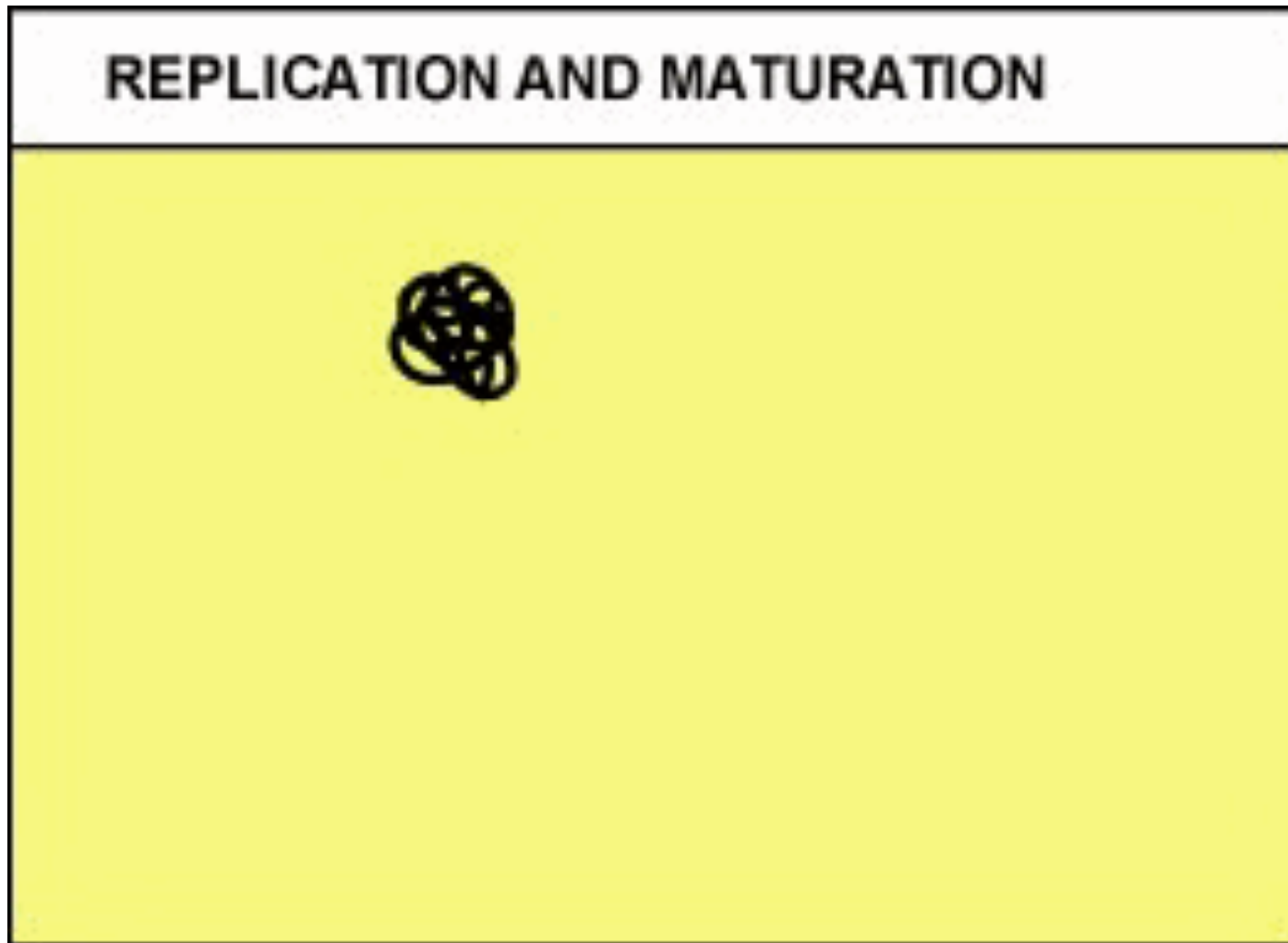
5. Toparlanma (Agregasyon)

- Yeni sentezlenen viral proteinlerin ortalarına nükleik asiti alarak simetrilerine uygun bir biçimde toparlanmalarıdır.

5.1. Zarfsız Viruslarda Replikasyon ve Maturasyon



5.2. Zarflı Viruslarda Replikasyon ve Matürasyon



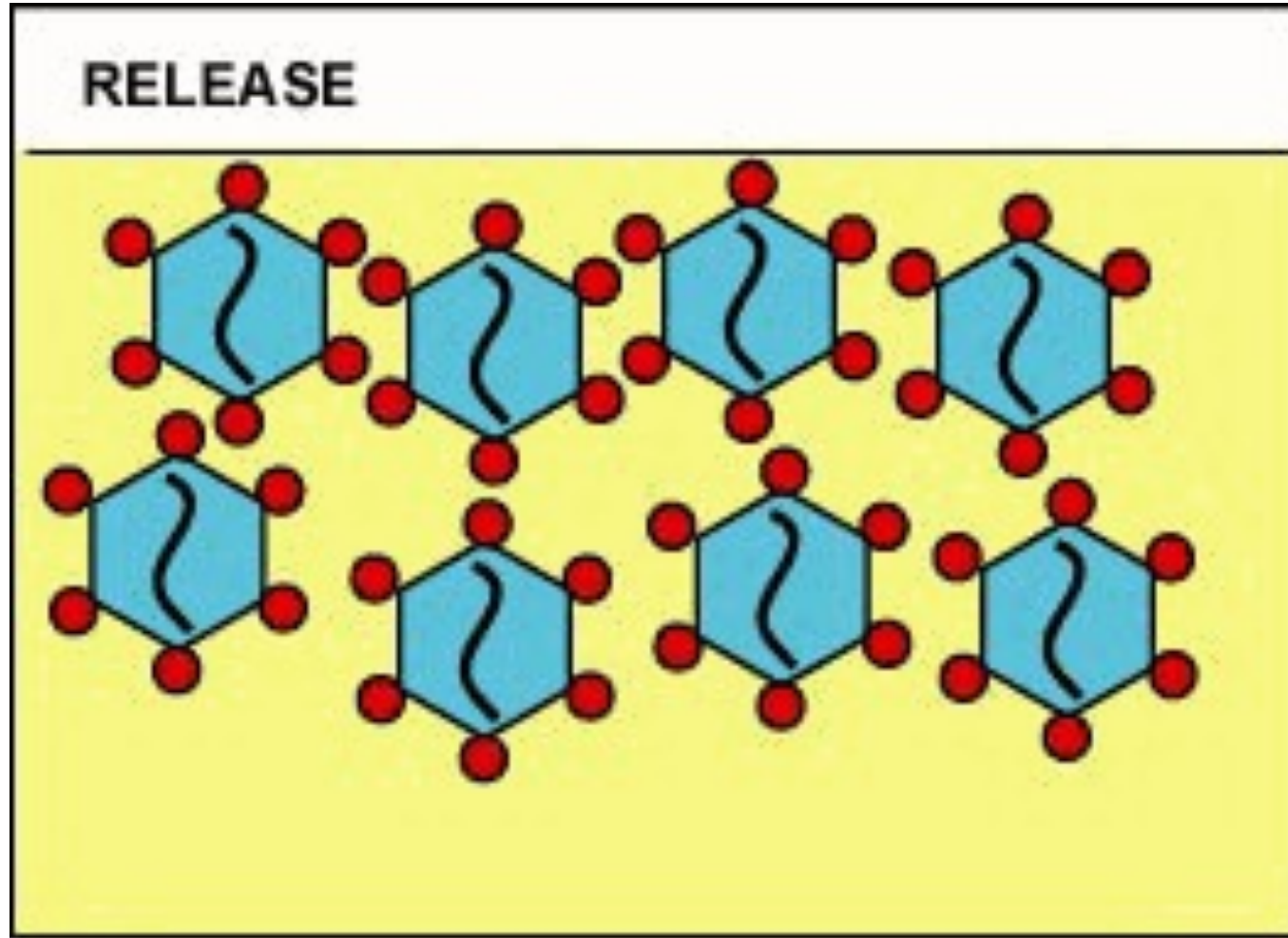
6. Olgunlaşma

- Bu dönem virus partikülünün infeksiyöz olma özelliğini kazandığı dönemdir. Kapsit proteinleri arasındaki son düzenlemeler, viral proteazların işlevlerini yapmaları ile genom üzerindeki yeni yapılanmalar yine bu dönem içerisinde meydana gelir.

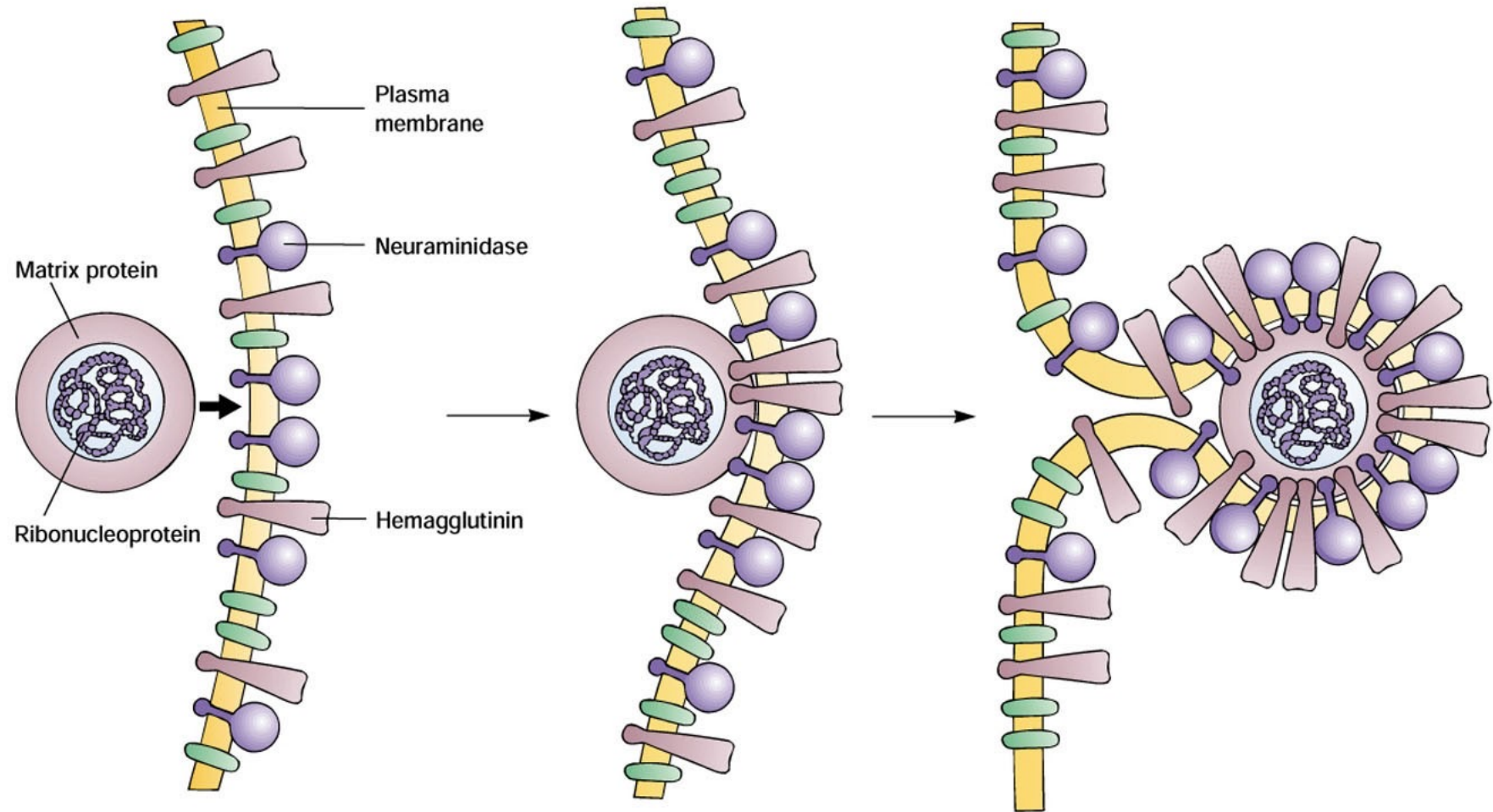
7. Saçılım

- Olgunlaşan virusların içinde bulundukları hücreden dışarı saçılımı birkaç farklı şekilde olabilir.
 - Litik olarak kabul edilen zarfsız viruslar içinde bulundukları hücrenin parçalanmasına neden olarak (BURST) toplu bir şekilde dışarı atılma söz konusudur.
 - Zarflı viruslarda ise içinde bulunduğu hücrenin sitoplazma veya çekirdek zarını kendine zar edinerek (BUDDING) hücreyi terk etme durumu vardır.
 - Bazı zarflı ve zarfsız viruslar ise hücreyi ekzositozis yoluyla terk ederler.

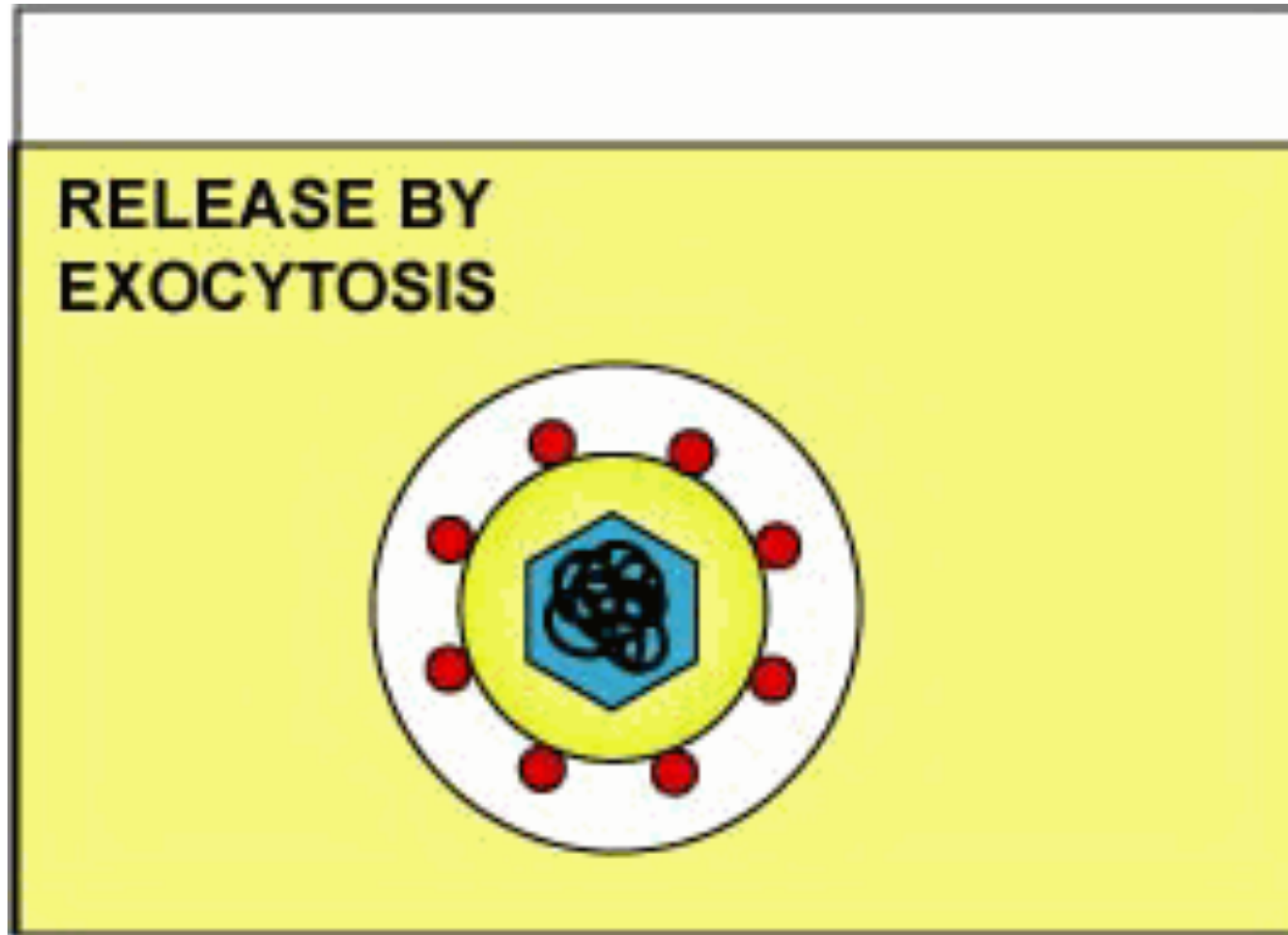
7.1. Zarfsız Viruslarda Saçılım



7.2. Zarflı Viruslarda Saçılım (Tomurculanma - BUDDING)



7.3. Ekzositozis Yoluyla Saçılım

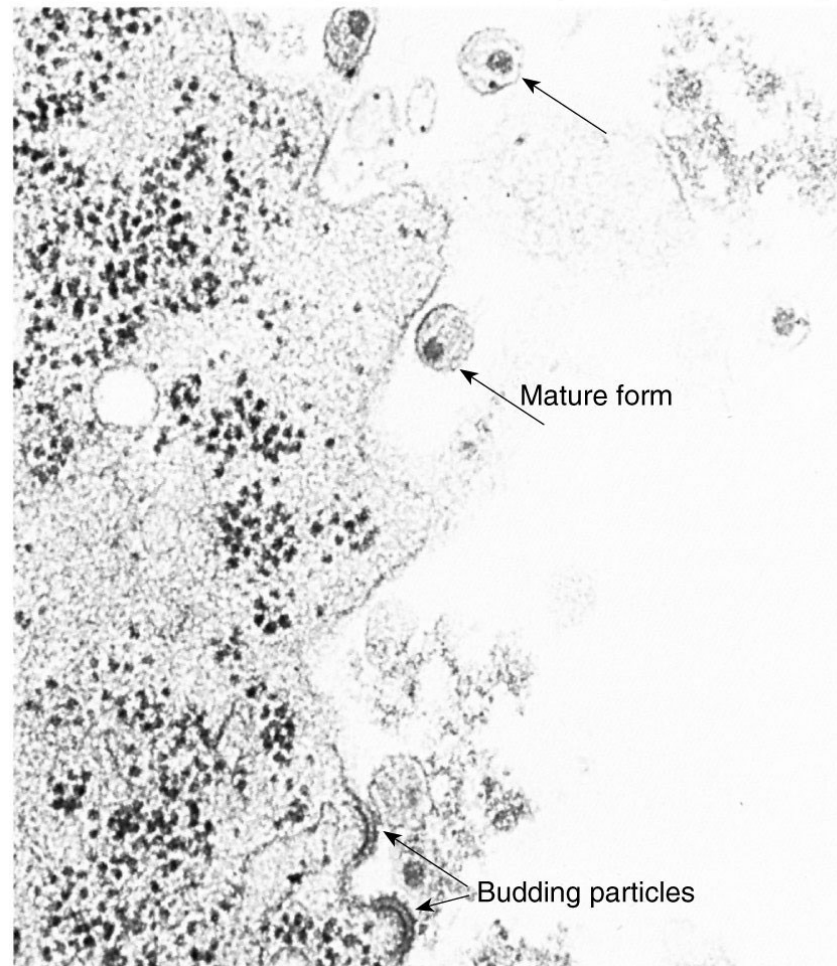


7.4. Zarflı Viruslarda Zarf Orijini

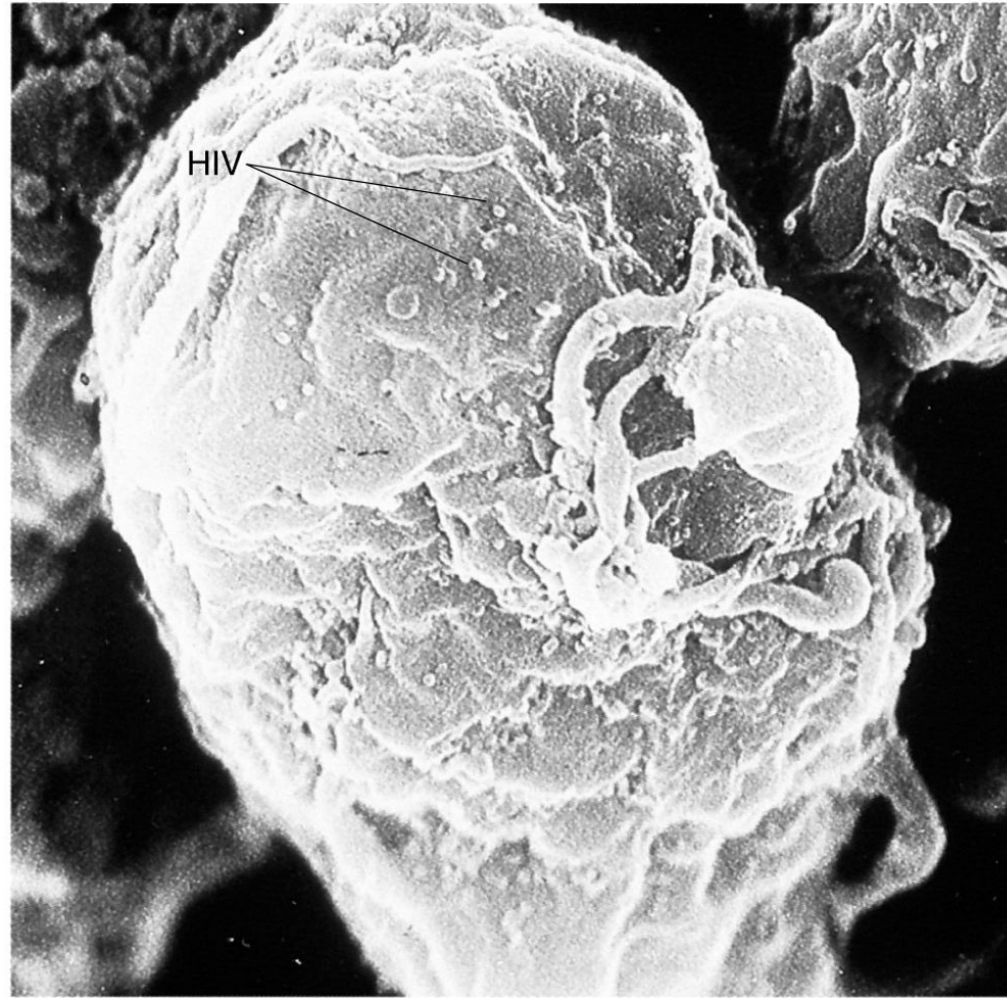
Table 18.2 Intracellular Sites of Animal Virus Reproduction

Virus	Nucleic Acid Replication	Capsid Assembly	Membrane Used in Budding
DNA Viruses			
Adenoviruses	Nucleus	Nucleus	
Hepadnaviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	Endoplasmic reticulum
Herpesviruses	Nucleus	At nuclear membrane	Nucleus
Papillomaviruses	Nucleus	Nucleus	
Parvoviruses	Nucleus	Nucleus	
Polyomaviruses	Nucleus	Nucleus	
Poxviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	
RNA Viruses			
Coronaviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	Golgi apparatus and endoplasmic reticulum
Orthomyxoviruses	Nucleus	Cytoplasm	Plasma membrane
Paramyxoviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	Plasma membrane
Picornaviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	
Reoviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	
Retroviruses	Cytoplasm and nucleus	At plasma membrane	Plasma membrane
Rhabdoviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	Plasma membrane, intracytoplasmic membranes
Togaviruses	Cytoplasm	Cytoplasm	Plasma membrane, intracytoplasmic membranes

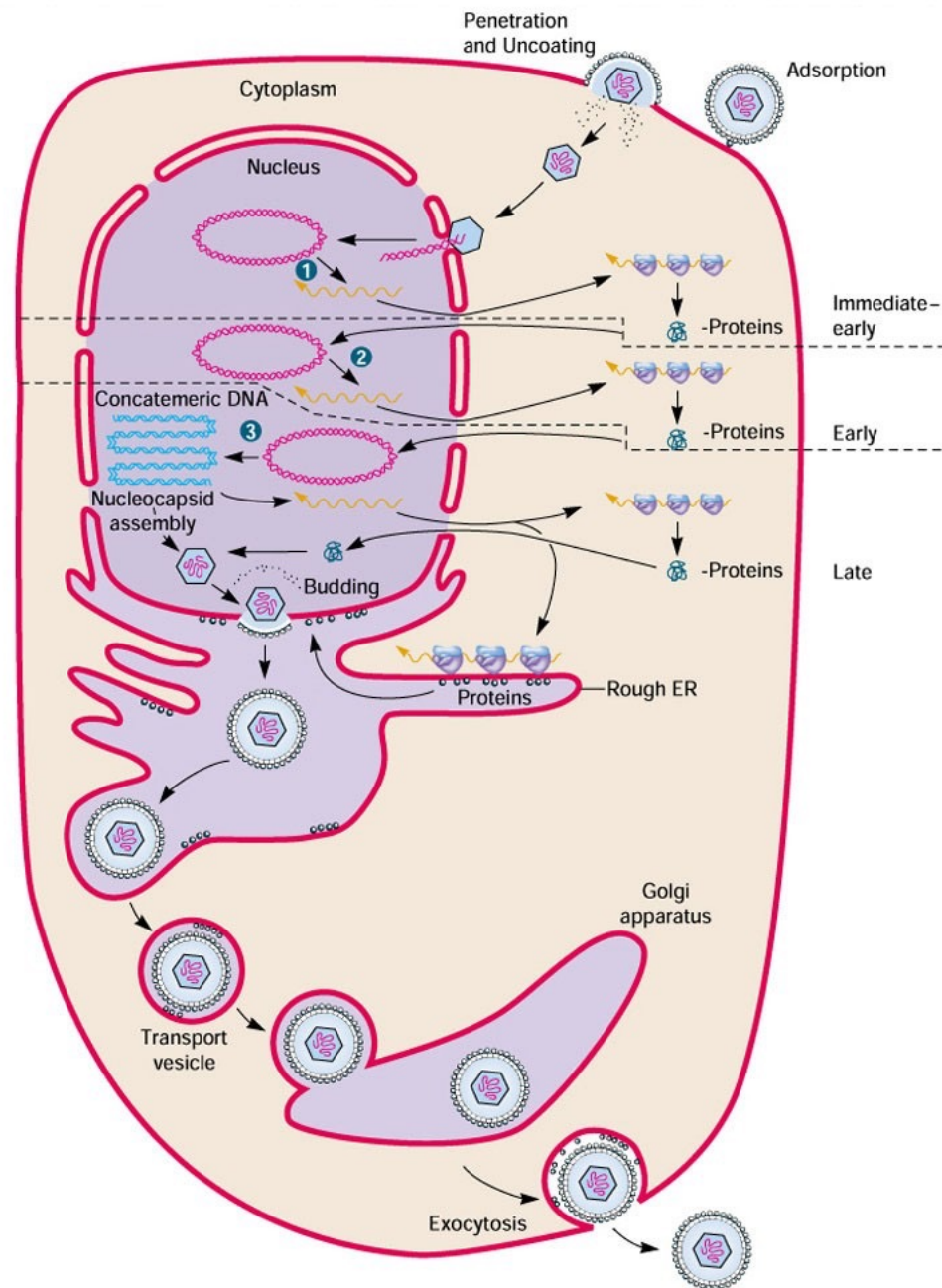
7.5. Tomurcuklanan Zarflı Virus (TEM)



7.6. Tomurcuklanan Zarflı Virus (SEM)



HERPESVIRUS REPLİKASYONU



VİRUS ÇOĞALMASININ DURDURULMASI

ANTIVIRAL THERAPY

Sistemik kullanımları birçok problemi beraberinde getirebilen bir uygulama olarak antiviral ilaçların kullanımı büyük özen ister. Virus replikasyonunun önlenmesi temelde şu iki dönemi hedef almak suretiyle olur.

- Adsorbsiyon ve penetrasyon aşamasında
- Eklips döneminde
- Hücreden çıkış döneminde

Virus adsorbsiyonunu engelleyen maddeler

- Reseptör benzeri sentetik yapılar
- Antikorlar

Eklips döneminde etkin olan antiviral maddeler 3 temel alt grupta incelenir;

1. Nükleotid Analogları → Antiherpetikler

Bu maddeler DNA veya RNA sentezi sırasında regular nükleotidler yerine kullanılmak suretiyle DNA zincir uzamasını termine ederler. Acyclovir, Vidarabine, Gancyclovir, Ribavirin (purin RNA nükleotidi, RSV, HCV, KKKAV).

2. Asidifikasyonu engelleyenler

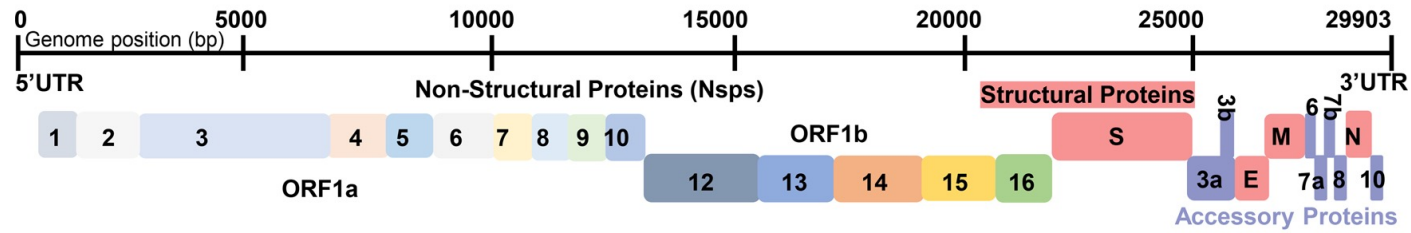
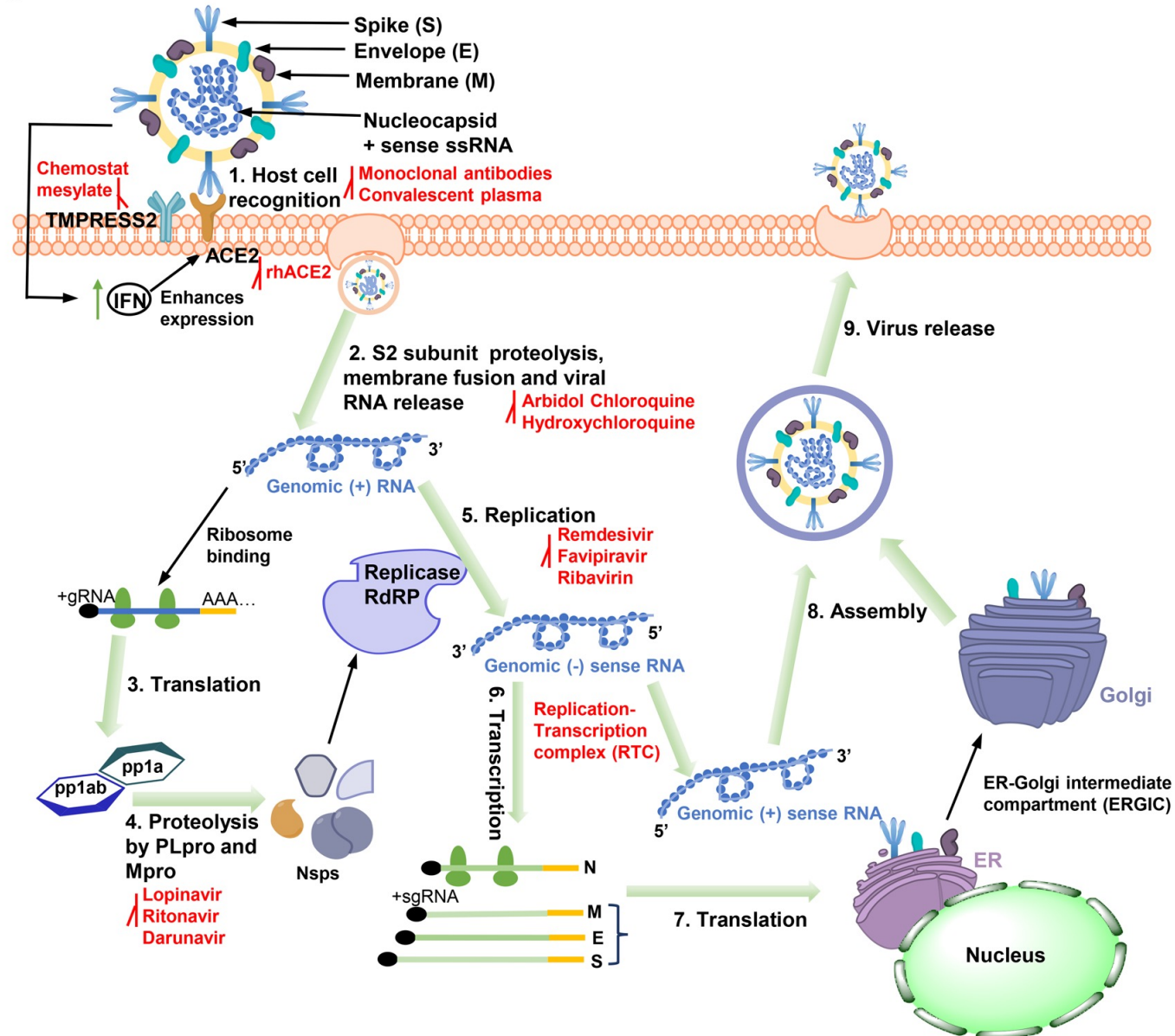
Bu maddeler özellikle Paramyxovir- ve Orthomyxovirus enfeksiyonları sırasında kullanılırlar. Penatre olan nükleokapsidin asit vesiküllerince parçalanmasını engellerler. Amantadin

3. Transkripsiyonu engelleyenler

Serbest kalan viral nükleik asitin transkripsiyonunu, reverz transkripsiyonunu, ve mRNA ekspresyonunu engellerler. Çiçek grubu enfeksiyonlar, Retrovirus enfeksiyonları, Hepatitlerde kullanılırlar. Azidovudin (AZT), Interferon.

Hücreden çıkışı engelleyen maddeler

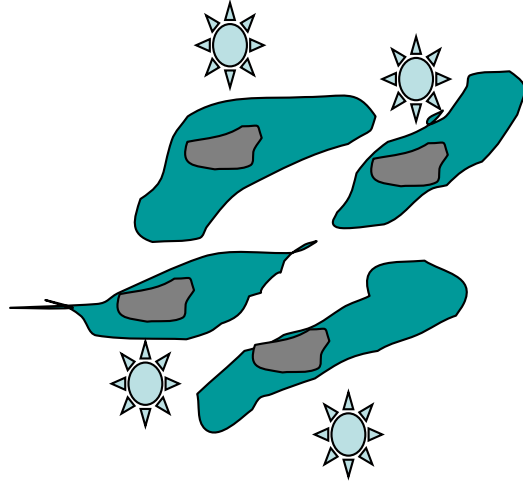
- Osentamivir (Tamiflu) → Orhomyxoviruslar'da Neuraminidase inhibitörü olarak etki eden bir maddedir. Grip tedavisinde.

a**b**

INTERFERON ve INTERFERENZ

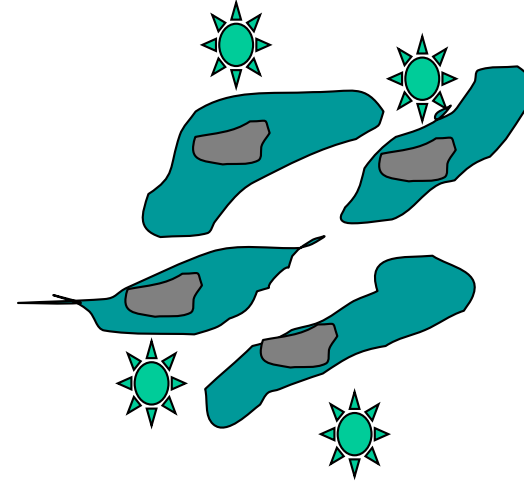
Issac ve Linderman'ın Keşfi (1957)

Hücre + Isı ile
inaktif influenza virus



Gece Boyu Inkübe Et

Hücreyi At, Süpernatantı Yeni
Hücre üzerine Koy!



Gece Boyu Inkübe Et ve
Canlı Virus Ekle

ENFEKSIYON YOK!!

Interferon

“Interferonlar, değişik stimulanların varlığında hücre tarafından sentezlenen ve salgılanan diğer hücreleri aktif virus enfeksiyonundan koruyan proteinlerdir”.

DeSomer and Cocito 1968

IFN-yetersiz hasta

Önce



IFN tedavisi



IFN'u Ne İndükler?

- Virus'lar
 - Influenza virus – Isı ve UV muamele edilmiş
 - DNA virusları –

*DNA virus'larının replike olması gerekirken,
RNA virusları için böyle bir şart yok!!!*

dsRNA en iyi IFN gen aktivatörü !!

IFN başka ajanlar tarafından da indüklenir

- **Viruslar DNA (aktif) ve RNA (aktif ve inaktif)**
- **rickettsia**
- **bakteri (öz. gram-negative)**
- **canlı/inaktif mycoplasma**
- **protozoa**
- **Nükleik asitler öz. dsRNA**

Biyokimyası

- Üç sınıfa ayrılır
 - IFN alfa (a) lökosit'ler (beyaz hücreler) tarafından yapılır
 - IFN beta (b) fibroblast'lar tarafından yapılır
 - IFN gamma (g) makrofaj'lar tarafından yapılır
- 2 reseptörlüdürler (biri a/b için ve diğeri g için)

Interferon Tipleri

- **Alfa**
 - 166 amino asit
 - non-glycosylated
 - kromozom 9
 - virus tarafından indükleniyor
 - virus replikasyonu ve hücre çoğalmasını engelliyor

- **Beta**
 - 166 amino asit
 - non-glycosylated dimer
 - kromozom 9
 - virus tarafından uyarılıyor
 - virus replikasyonunu engeller

- **Gama**
 - **146 amino asit**
 - **glycosylated tetramer**
 - **kromozom 12**
 - **T ve NK hücrelerinin stimülasyonu tarafından indükleniyor.**
 - **virus replikasyonu, tümör hücre büyümesini vs. engelliyor.**

