# VİROLOJİ

- Virolojinin Tarihçesi
- Virüslerin Yapısı
- Virüslerin Özellikleri
- Virüslerin Çoğaltılması
- Virüslerin Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları
- Viral Replikasyon



# Viroloji

- Virüsler organizmada hastalık yapabilen oldukça küçük enfeksiyon etkenleridir. Yapı bakımından en ilkel hücre tipi olan bakterilerden daha da ilkel yapıda olup, bir hücre yapısı göstermezler.

- Büyüklükleri 20-450 nm arasında değişir.
  (bakteriler 1000-2000 nm arasındadır (1-2 mikron))

- Işık mikroskobunda görülemezler, ancak büyütme gücü fazla olan elektron mikroskobu ile görülebilirler.

## Tarihçe

- 1798’de Jenner inek çiçeğini, insana bulaştırmak suretiyle çiçek hastalığına karşı koruyuculuk sağlayarak immunolojinin temelini atmıştır.

- 1885’de Pasteur tarafından kuduz aşısı bulunmuştur.

- 1892’de Iwanowski ilk defa tütün mozaik virüsünü bulmuştur. Yine aynı yıllarda, Löffler ve Frosch sığırlarda önemli hastalıklara yol açan şap virüsünün filtreleri geçtiğini saptamışlardır.

# Tarihçe

- 1931’de ilk kez virüsler tavuk embriyosunda üretilmiştir.
- 1954’de Poliyo (çocuk felci) aşısı bulunmuştur.
- 1983’de AIDS etkeni olarak HIV tanımlanmıştır.

## Virüslerin Özellikleri

- Virüsler **tam bir hücre yapısı göstermezler**.
- **Organelleri** ve **ribozomları** yoktur.
- Tek başlarına yaşamak için gerekli olan **enerjiyi** ve **makromolekülleri sentezleyemezler**.
- Gereksinim duydukları **enerjiyi içinde bulundukları konak hücreden sağlarlar**, hücre dışına çıkan virüsler enerji sağlayamazlar.

## Virüslerin Özellikleri

- Virüslerde **kendine özgü yapıdaki moleküllerin yapılmasını yöneten genetik bilgi** vardır.

- Ancak bu moleküllerin oluşturulması için gerekli **prekürsörleri ve sentez mekanizmasını konak hücre sağlar**.

- Virüsler enfekte ettikleri konak hücrenin metabolik sistemlerinden yararlanırlar.

# Virüslerin Çoğaltılması

Virüsler yalnızca **canlı hücrelerin bulunduğu ortamlarda çoğalabilirler.**

- ✓ **hücre kültürlerinde**
- ✓ **embriyolu tavuk yumurtasında**
- ✓ **deney hayvanlarında üreyebilirler**

# Virüslerin Çoğaltılması

- Duyarlı deney hayvanlarında virüsler önemli değişiklikler yapabilirler. Bu değişiklikler bazı virüsler için özgüldür (**deney hayvanının ölmesi, ateş, felçler** vb)

- Embriyolu yumurtaya aşılanan virüsün türüne ve inokülasyon yerine bağlı olarak çeşitli belirtiler saptanabilir (**embriyonun ölmesi, koriyo allantoik zarlara yapılan inokülasyonlarda zarlar üzerinde plakların ve pok denilen içi sıvı dolu kabartıların oluşması** vb)

## Virüslerin Çoğaltılması

- Doku kültürlerinde virüslerin üremeleri çeşitli belirtilerle anlaşılabilir. Bazı virüsler doku kültürlerinde üretildiklerinde hücrelerde mikroskop ile görülebilen çeşitli değişiklikler oluştururlar. Bu tür değişikliklere **Sitopatik Etki** denir.

- Değişiklikler **hücrelerin parçalanarak ölmesi, hücreler arası zarların kalkması ile** hücrelerin birleşerek **dev hücreler oluşturması, hücrelerin** yuvarlaklaşıp kümeleşerek **üzüm salkımı görünümü** alması şeklinde olabilir.

## Virüslerin Özellikleri

- Antibiyotikler bakteriler üzerine etkili olup, üremelerini durdurmakta ya da ölümüne yol açmaktadır.

- **Virüsler ise antibiyotiklerin varlığından hiç etkilenmezler**.

- Virüsler **iyi antijenik özellik** göstermekte olup, organizmada kuvvetli ve kalıcı bir antikor yanıtı oluştururlar.

# Virüslerin Özellikleri

İnterferon (İFN), vücut hücrelerinin çoğunluğunca sentezlenen, bakterilere, parazitlere, virüslere ve tümörlere karşı etki gösteren bir proteindir. Sitokin olarak bilinen, glikoproteinlerin en büyük sınıfı altında incelenirler. Virüsle karşılaşan her türlü canlı hücre tarafından hazırlanabilirler. İnterferonların en önemli etkileri, virüslerin çoğalmasını önleyebilmeleridir. Vücudun diğer hücrelerinde viral replikasyonu inhibe ederek immün cevaba yardımcı olurlar.

Bakteriler genellikle interferonun olumsuz etkisinden etkilenmemesine rağmen, virüsler interferon varlığında üremelerini sürdüremezler.

## Virüslerin Yapısı

- Genetik materyali saran ve **kapsid** adı verilen **protein kılıftan** oluşmuş temel yaşam biçimidir.

- Bazı virüslerde **kapsidi saran**, **lipid kaynaklı** ve **glikoproteinler içeren** bir **zarf** bulunur.

- Virüsler **tek tip nükleik asit** içerirler.

- Genetik materyal **ya DNA ya da RNA**'dır. İkisi bir arada hiçbir zaman bulunmaz.

# Virüslerin Yapısı

- Virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin sentezi için gerekli genetik şifreyi taşır.

- Küçük virüslerde genom 3-4 gen taşırken, büyük virüslerde bu sayı 200-300 gene çıkabilir.

- Bilinen tüm hücrelerin genomları **çift iplikçikli (ds: double-stranded) DNA**'dan oluşurken, virüs genomları **tek iplikçikli (ss: single-stranded)** veya **çift iplikçikli DNA** veya **RNA**'dan oluşabilir.

# Virüslerin Yapısı

**DNA Genomes**



ss, linear ——————Parvoviruses

ds, linear

ss, circular

ds, circular

**RNA Genomes**



ss, linear

ds, linear ——————Reoviruses

ss, circular

Nükleik asitler:

- ✓ tek iplikçikli (ss) veya çift iplikçikli (ds)
- ✓ düz ya da çembersel
- ✓ segmentsiz (tek moleküllü) veya segmentli olabilirler

# Virüslerin Yapısı

**ssRNA**; **pozitif (+) polariteli tek iplikli RNA** veya **negatif (-) polariteli tek iplikli RNA**'dan oluşabilir.

- ✓ **pozitif (+) polariteli tek iplikli RNA** genomu, **mRNA** olarak görev yapabilir ve doğrudan proteine dönüştürülür.

- ✓ **negatif (-) polariteli tek iplikli RNA**, **doğrudan mRNA olarak görev yapamaz** ve proteine çevrilemez.

## Virüslerin Yapısı

- Birçok virüsün nükleik asidi tek molekül halinde bulunurken, bazı virüslerde **genom parçacıklı** olarak görülür.

- **Segmentli genomlar, RNA virüslerinde yaygın** olarak görülür.

- **Genomun segmentli olması, bu virüslerde yüksek sıklıkta rekombinasyon oluşmasına neden olur.** Buna bağlı olarak da **yeni antijenik tipler** ortaya çıkar.

# Virüslerin Yapısı

Viral genomu çevreleyen, **protein yapısındaki kılıfa kapsid** adı verilir. Kapsidi oluşturan her bir yapısal üniteye **kapsomer** adı verilir (5-6 protomerin birleşmesi ile oluşan ortası delik, çembersel birime kapsomer adı verilir).

**Kapsidin Başlıca Görevleri:**

- Nükleik asidi, nükleaz enzimlerinden ve dış etkilerden korur.
- Virüslerin özgül hücre reseptörlerine yapışmasını sağlar.
- Virionun yapı simetrisini verir ve biçimini oluşturur.
- Virüsün antijen özelliğini verir.

# Virüslerin Yapısı

- Kapsomerler, farklı virüslerde farklı şekillerde dizilmiş olup, bu dizilimler virüslerin simetrik yapılarını oluşturur. Bu farklı simetrik yapılar ise virüslere şeklini verir.

- Virüsler kapsidlerinin oluşturduğu simetrik yapıya göre 3 gruba ayrılırlar.

  - ✓ **İkozahedral simetrili virüsler**
  - ✓ **Helikal simetrili virüsler**
  - ✓ **Kompleks simetrili virüsler**

# Virüslerin Yapısı

## İkozahedral (Kübik) Simetrili Virüsler

- İkozahedral simetrili kapsidler, kapsomerlerin eşkenar üçgen şeklinde düzenlenmesiyle oluşur.

- Daha sonra 20 eşkenar üçgen bir araya gelip, ikozahedron oluşturur.

Kübik simetri gösteren başlıca virüs familyaları:

✓**DNA Virüslerinden:** Parvoviridae, Papovaviridae, Adenoviridae, Herpetoviridae

✓**RNA Virüslerinden:** Picornaviridae, Reoviridae, Togaviridae

# Virüslerin Yapısı

## Helikal (Sarmal=Spiral) Simetrili Virüsler

- Kapsidi oluşturan kapsomerler, nükleik asidin etrafını çevreleyerek onunla birlikte merdivensi bir sarmal oluştururlar
- Helikal simetrili kapsidler **yalnızca RNA virüslerinde bulunmaktadır**.
- İnsanda hastalık oluşturan bütün helikal simetrili virüsler zarflıdır.

Helikal simetrili başlıca virüs familyaları:

✓ Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae

# Virüslerin Yapısı

## Kompleks (Karışık) Simetrili Virüsler

- Bazı virüs grupları belirgin bir simetri yapısı göstermezler, karmaşık ve daha farklı bir kapsid yapıları vardır.

- Kompleks yapı gösteren başlıca virüs familyaları: Poxviridae, Arenaviridae, Coronoviridae

# Virüslerin Yapısı

- **Viral nükleik asit** ile kendini çevreleyen **kapsidin** oluşturduğu yapıya **nükleokapsid** adı verilir.

- **Sadece nükleokapsidden** ibaret olan virüslere **çıplak virüsler** adı verilir.

- Virüslerin bir kısmı yalnız nükleokapsidden yapılı olduğu halde (Parvoviridae, Adenoviridae, Picornaviridae, Reoviridae) bazılarının en dış kısmında **zarf** bulunmaktadır.

**Virion:** virüs partikülü (hücre dışı form)

# Virüslerin Yapısı

- **Zarf,** konak hücre membranından köken alır. Viral zarfta, hücre membranında olduğu gibi bir **lipid tabaka ve virüse özgül fonksiyonları olan proteinler** bulunur.

- Proteinler iki çeşit olup bunlardan **glikoproteinler, peplomer** adını alır. Virüsün **konak hücreye adsorpsiyonu**, **bazı virüslerde hemaglütinasyon** özelliğini bu proteinler verir.

# Virüslerin Yapısı

- İkinci grup proteinler, **matriks proteinleri** adını alır. Matriks proteinleri, **glikoprotein çıkıntıların taban kısmında,** virüsü çevreleyen proteinlerdir.

- Bu proteinler birçok hidrofobik bağlarla zarfın lipit tabakasına bağlanırlar. Matriks proteinleri **virüslerin hücre membranından tomurcuklanmasında** önemli rol oynarlar.

# Virüslerin Yapısı

- **Çıplak virüsler (nükleokapsid)**, içinde bulundukları hücreden **hücre zarının parçalanmasıyla** ayrılırlar (çoğunlukla Apoptozis =virüs veya konakçı tarafından başlatılan programlanmış hücre ölümü)

- **Zarflı virüsler**, üredikleri hücreden **tomurcuklanma** ile ayrılırlar.

# Virüslerin Yapısı

- Zarflı virüsler lipit içermeleri nedeniyle **eter ve kloroform gibi lipit eriticiler karşısında dayanıksızdır**.

- **Glikoproteinler** zarflı virüslerin hedef hücre reseptörleri ile birleşmelerini sağladıkları gibi aynı zamanda da önemli **viral antijenlerdir**.

- **Kuduz virüsünün zarfında** bulunan **glikoproteinler,** beyin hücrelerinde **asetil kolin reseptörlerine** bağlanarak **nörotoksik etki** gösterirler.

# Virüslerin Yapısı

- **Influenza virüsünde nöroaminidaz** etkisi gösteren **glikoproteinler** bulunur.

- Virüs bu sayede **üst solunum yolunda bulunan musin tabakasını eriterek, hücrelerin yüzeyini açığa çıkarır.** Böylece **yüzeyi açığa çıkmış hücrelere virüs daha kolay adsorbe olur**.

## Viral Enzimler

Bazı virüsler, viral genler tarafından kodlanan ve replikasyonda rol oynayan enzimler içerirler.

- **Polimerazlar**

✓ **DNA polimeraz** (DNA virüslerinde bulunur, **DNA'dan DNA sentezi** yapar)

✓ **RNA polimeraz** (**Negatif polariteli RNA** virüslerinde, viral RNA'yı **mRNA'ya çevirirler**)

- **Revers transkriptaz** (**RNA'dan**, **DNA sentezi** yapar)

## Viral Enzimler

- **RNA polimeraz: Viral RNA'yı mRNA şekline** transkribe eder. **Yalnızca negatif polariteli virüslerde** bulunur. Bu enzim insan ya da hayvan hücresinde bulunmaz.

- **DNA polimeraz: DNA'dan DNA sentez** eden bir enzimdir. DNA virüslerinde bulunur.

- **Revers transkriptaz: RNA'dan DNA sentezini** yöneten bir enzimdir. Bu enzim sayesinde hücre içerisine giren virüs RNA'dan çift iplikçikli DNA oluşturarak, yeni oluşan bu DNA'nın hücre kromozomu ile entegre hale gelmesini sağlar. **Retrovirüslerde** bulunan bir enzimdir.

## İnklüzyon Cisimcikleri

- Bazı virüsler girdikleri hücre içerisinde **çekirdekte** (Herpes, Papova, Adenovirus), **sitoplazmada** (Kuduz, Çiçek virüsleri) ya da bazıları **hem çekirdek hem de sitoplazmada** (Kızamık, Cytomegalovirus) çoğu kez asit boyalarla boyanıp ışık mikroskobu ile görülebilen cisimler yaparlar.

- İnklüzyon cisimcikleri preparatlarda boyanarak incelenebilir ve böylece bazı virüslerin tanısı ışık mikroskobu ile yapılabilir.

- **Kuduzda** sitoplazma içi (**Negri cisimcikleri**), **çiçekte** sitoplazma içi (**Guarnieri**) ve su çiçeğindeki çekirdek içi inklüzyon cisimcikleri mikroskopta görülebilir.

# İnterferans

- Bazı virüslerin konak hücrede üremeleri halinde artık başka virüslerin aynı hücreye girmelerini önlemeleri olayıdır.

- Hücreyi enfekte eden virüsün, hücrenin diğer bir virüsle enfekte edilmesini engellemesi.

## Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları

### Isı

- Virüsler genellikle yüksek ısıya karşı dayanıksızdırlar. Virüslerin bir çoğu 60 $^{0}$C ısıda 60 dakika içinde inaktive olurlar.
- Yüksek ısı etkisi ile kapsid proteinlerinin yapısı bozularak, virüsün konak hücreye bağlanma yeteneği kaybolur.
- **Zarflı virüsler, yapısındaki lipit nedeniyle ısıya karşı daha dayanıksızdır**. Düşük ısılarda bile kısa sürede inaktive olurlar.
- Virüsler soğuk havaya karşı oldukça dayanıklıdırlar. -70 ile -196 $^{0}$C arasındaki ısılarda yıllarca saklanabilirler.

## Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları

### pH

- Virüslerin çoğu nötr pH ve izotonik bir çevreyi tercih ederler.
- pH 5-9 arasında canlılıklarını sürdürürler. Bunun dışındaki pH'larda genellikle inaktive olurlar.

### Işınlar

- UV., X ve gama ışınları virüsleri kısa sürede inaktive ederler. Bu ışınların öldürücü dozları tüm virüsler için farklılıklar göstermektedir. Etkileri daha çok nükleik asitler üzerine olmaktadır.

## Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları

### Lipit Eritici Maddeler

- Zarf üzerinde bol miktarda lipit bulunması nedeniyle **zarflı virüsler eter, kloroform gibi lipit eritici maddelere karşı** oldukça **duyarlıdır.**

- Zarflı virüsler sindirim kanalında safra ile temas ettiklerinde harap olurlar.

## Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları

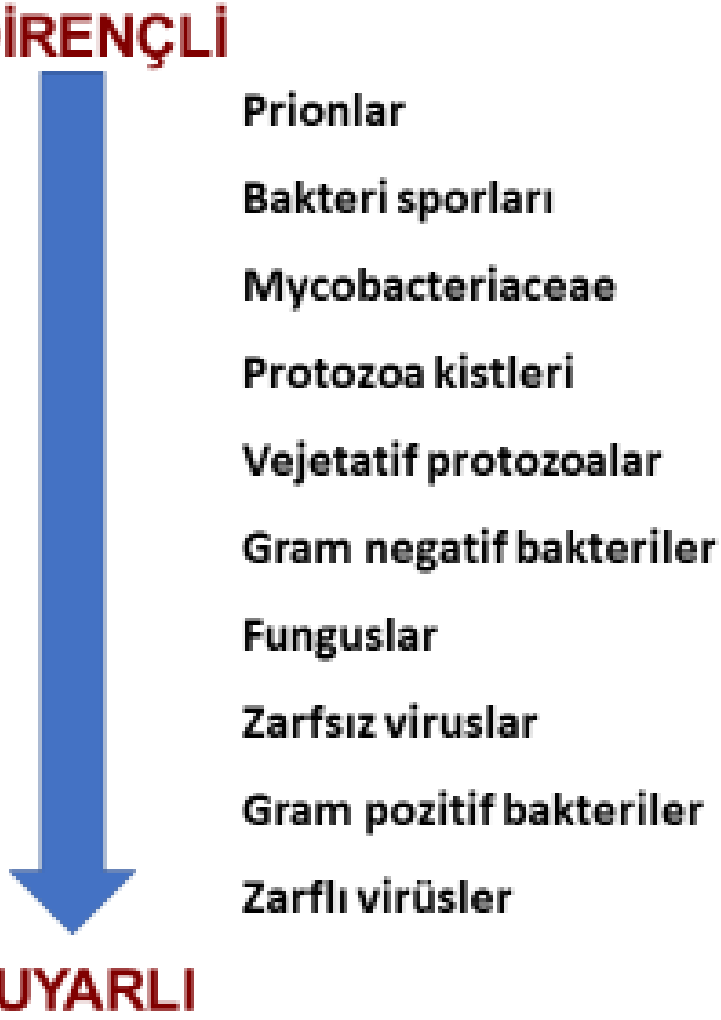
### Antiseptik ve Dezenfektanlar

- Bakteriler üzerinde etkili olan antiseptik ve dezenfektanların çoğunun virüsler üzerine etkisi sınırlıdır.

- **Formaldehit, hidroklorik asit, sodyum hipoklorit virüsler üzerine etkili olan maddelerdir.**

- Viral enfeksiyonlara karşı içme sularının klorlanmasında, klor oranının bakteriyel kontaminasyonlara oranla daha yüksek tutulması gerekir.

# Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları




Mikroorganizma gruplarının germisidlere karşı duyarlılığındaki farklılığın en önemli nedeni, germisidin hücre içine alınmasını önleyen, hücrenin dış tabakalarının kimyasal bileşimi ve yapısıdır.

## Virüslerin Fiziksel-Kimyasal Etkenlere Karşı Duyarlılıkları

### Antiseptik ve Dezenfektanlar

- **Formaldehit, viral nükleik asiti bozarak etkili olur**. Bu etki sonucunda viral enfektivite ortadan kalkarken, viral proteinler zarar görmezler ve dolayısıyla virüsün antijenik özelliği aynen devam eder.

- Bu özelliğinden dolayı formaldehit inaktive aşı yapımında çok kullanılan bir maddedir.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

- Virüslerin çoğalabilmeleri için canlı hücreye gereksinimleri vardır.

- Çoğalabilmek için, içine girdikleri hücrenin sentez mekanizmasını, enerjisini ve kimyasal maddelerini kullanırlar.

- Konak hücreye kendi kendilerini sentez ettirmek işlemine dayalı olan bu çoğalma şekline **replikasyon** denir.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

**Adsorbsiyon:** Viral partikül konak hücre membranına bağlanır.

**Penetrasyon:** Viral nükleik asit (DNA ya da RNA) konak hücre sitoplazması içine girer.

**Eklipse (Replikasyon):** Viral komponentler oluşturulmaya başlar. **Bu dönemde virüs hastalık yapma özelliğini kaybeder.**

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

**Olgun virionların oluşumu:** Sentezlenen viral komponentler bir araya gelir ve virüs enfeksiyon yapabilir hale gelir.

**Enfekte hücreyi terk:** Zarflı virüsler hücreyi parçalamadan çıkarlar (tomurcuklanarak), zarfsız virüsler hücreyi parçalayıp dışarı çıkarlar.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

- Virüsler önce konak hücrenin sitoplazmik zarına ve her virüs için özgül olan algaçlara yapışırlar.

- Virüslerin enfekte edeceği hücrenin önce yüzeyine tutunması ve sonra da hücre içine alınması işlemine **viropeksis** adı verilir.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

**Zarfsız virüsler** kapsidleri aracılığı ile konak hücreye yapışırlar. **Pinositoza benzer** bir olayla hücre zarında bir torbacık içerisine alındıktan sonra sitoplazmaya girerler. Burada kapsidlerinden ayrılan virüs nükleik asitleri serbest kalır.

**Zarflı virüslerde** ise, virüs zarfı peplomerler aracılığı ile hücre zarına tutunur ve virion hücre zarından **füzyon** yolu ile sitoplazmaya girer.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

**Virüslerde 3 tip RNA bulunabilir**

- ✓ Pozitif (+) iplikli RNA
- ✓ Negatif (-) iplikli RNA
- ✓ Retrovirüslerin RNA'sı

## Pozitif (+) iplikli RNA

- **Pozitif iplikli RNA, mRNA'ya benzer.**
- **Pozitif iplikli bir RNA** virüsü hücre içine girdiğinde RNA'sı konak hücre ribozomu tarafından **hemen proteinlere transle edilebilir.**

## Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)
## Negatif (-) iplikli RNA

- **Negatif iplikli bir RNA** virüsü, hücre içine girdiği zaman konak hücre ribozomu tarafından hemen proteinlere transle edilemez.
- Önce **pozitif iplikli bir RNA'ya (mRNA gibi) transkripte edilmelidir**.
- Bunu yapmak için negatif iplikli RNA virüsleri, kapsidleri içinde negatif ipliği, pozitif ipliğe çevirecek **RNA bağımlı RNA polimeraz** isimli bir enzim taşırlar.
- **İnsan hücrelerinde RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi yoktur. Bu enzimi negatif iplikli virüsler kendileri taşır.**

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

## Retrovirüslerin RNA’sı

- HIV virüsünün de üyesi olduğu **Retrovirüslerin RNA’sı DNA’ya çevrilir.**

- Bu virüsler bunu yapan **revers transkriptaz enzimini** taşırlar.

# Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)









## Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

- **Pozitif polariteli virüsler**, konak hücre içinde doğrudan enfeksiyözdür.

- **Negatif polariteli virüsler**in, viral RNA'ları enfeksiyöz değildir. Bu virüsler ancak içerdikleri **RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi** aracılığıyla, RNA genomlarının her biri ayrı ayrı mRNA işlevi gören moleküllerin transkripsiyonunu sağladıktan sonra enfeksiyöz hale gelebilirler.

## Virüslerin Çoğalması (Viral Replikasyon)

- DNA virüslerinde, DNA direkt olarak proteinlere transle edilemez. Önce mRNA'ya transkripte edilip, daha sonra yapısal protein ve enzimler oluşturulur.
- Her DNA virüsü, hem pozitif hem de negatif iplik taşır. Pozitif iplik okunan ipliğe karşılık gelirken, negatif iplik görmezden gelinir.
- Direkt olarak proteinlere transle olan pozitif iplikli RNA virüslerinin aksine, pozitif iplikli DNA virüsleri mRNA'ya transkripsiyon için templat olarak kullanılır.

