

Bölüm 5

VİRUSLAR

5.1. Virusların Genel Özellikleri

Latince de zehir anlamına gelen viruslar, insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde infeksiyon hastalıklarına neden olan, hem ekonomik hem de tıbbi yönden önem taşıyan etkenlerdir. Bakterilerin aksine viruslar zorunlu (obligat) hücre içi parazitlerdir. Canlı hücreler dışında; çevresel koşullarda etki edebilmek için replike (kopya çıkma olayı = çoğalma) olamazlar, etkileşime giremezler ya da enfeksiyöz potansiyellerini kaybederler. Bu özellik hayvan ya da insan kaynaklarından kontamine olabilen çoğu gıda maddesinde virusların sayısını düşük tutmaktadır. Yani viruslar çoğalmaları için mutlaka bir canlı hücreye gereksinim duyarlar, dolayısıyla canlı hücre dışında inertiştirler. Diğer bir ifadeyle viruslar, bağımsız çoğalmalarını sağlayacak mekanizmalardan ve moleküllerden yoksundurlar. Herhangi bir metabolik aktivite göstermezler. Ancak hücre içerisine girdikten sonra replikasyonları için hem kendi hem de hücrenin metabolizma yollarını kullanırlar. Bu nedenle viruslar hücre dışında metabolik olarak inaktif, hücre içerisinde ise canlı olarak kabul edilebilirler. Özetle obligat parazit olan virusların yaşamı konak hücre varlığına bağlıdır. Virus-konak hücre ilişkisi genellikle özgüldür. Virusların bazıları sadece insan, bitki veya bakteri hücrelerini enfekte eder. Buna karşın kuduz virusu gibi hem insan hem de hayvanları etkileyen viruslar da vardır. Bakteri viruslarına “bakteriyofaj” veya sadece “faj”, küf viruslarına ise “mikofaj” adı verilmektedir. Sindirim sistemi yoluyla alındığında insanlarda enfeksiyon hastalıklarına neden olan viruslara “enterik viruslar” denir. Bunlar bağırsaklarda çoğalarak dışkı yolu ile çevreye yayılırlar. Bunların en önemlisi hepatit A virusudur. Bunlar yanında viruslar; nükleik asit karakterlerine (DNA, RNA), replikasyon tarzlarına ve morfolojilerine göre de sınıflandırılmaktadır.

Virusların kendilerine özgü ve onları diğer mikroorganizmalardan ayıran birçok özellikleri vardır:

1. Virusların hücre içi parazit olmaları, onları birçok mikroorganizmadan ayıran en önemli özellikleridir. Viruslar bitkilerde, hayvanlarda, insanlarda, bakteri ve küflerde görülebilir. Viruslar insan, hayvan ve bitkilerde çeşitli hastalıklara (tütünde mozaik, sığırlarda şap ve insanlarda hepatit vb.) neden olurlar.
2. Virusların yalnız tek tip nükleik asit içermeleri de onları diğer mikroorganizmalardan ayıran bir nitelikleridir. Bu özellik virusların sınıflandırılmasına esas teşkil etmektedir. Viral genom (kromozomların tümü) ya deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) yapısı içerir. Ancak virus dünyasında RNA genom yapısına oldukça sık rastlanır.
3. Viruslar diğer mikroorganizmalardan oldukça küçüktürler ve büyüklükleri 20 ile 300 nm (mikron=1000 nm) arasında değişmektedir. Bu nedenle incelenmelerinde elektron mikroskobu kullanılır.
4. Viruslarda herhangi bir makromolekül sentezleyebilecek veya enerji üretebilecek hücrenel bir organel yoktur. Bir virusun canlı organizmaya gereksinim duyması kendi adenosin trifosfatını (ATP) yapamamasından kaynaklanır.
5. Viruslar konak hücrede replikasyon (kopya çıkma olayı) yolu ile çoğalırlar. Bakteriler ise ikiye bölünerek çoğalmaktadırlar.
6. Bazı viruslar diğer mikroorganizmalarda mevcut olmayan replikasyon enzimleri içerirler veya sentezlerler. Örneğin; RNA polimeraz (RNA'dan RNA sentezi yapan enzim), revers transkriptaz (RNA'dan DNA sentezi yapan enzim) gibi.
7. Viruslar, özellikle RNA virüsleri, hücrenel bir protein olan interferon'un virus çoğalmasını inhibe edici etkisine duyarlıdır.
8. Viruslar zorunlu hücre içi paraziti olmaları nedeniyle, makromolekül sentez yolları konak hücrenininkine oldukça benzerlik gösterir. Bu özellik de anti-viral ilaçların geliştirilmesini kısıtlamaktadır.
9. Viruslar diğer mikroorganizmaların duyarlı oldukları antibiyotiklere duyarlı değildirler. Kötü çevre koşullarına ve kimyasal maddelere karşı bakterilerden daha dayanıklıdırlar.

5.2. Virusların Morfolojik ve Kimyasal Yapıları

Virüsler elips, yuvarlak, düzgün olmayan çubuk, hegzagonal vb. şekillerde bulunurlar.

Virüsler hücre yapısı göstermezler. Yapıları, nükleik asitten oluşan çekirdek ve bunu çevreleyen kapsid (protein kılıfı) den oluşmuştur. Bazı virüslerde viral nükleokapsidi çevreleyen viral membran, yani zarf bulunur. Bu nedenle virüslerde 3 temel yapısal özellik görülür:

1. Kapsomer ve kapsid
2. Zarf
3. Nükleik asitler

- Kapsomer ve kapsid

Kapsomer, elektron mikroskopunda virus yüzeyinde görülen, bir veya birden fazla viral proteinin oluşturduğu oligomerlerdir. Bunlar, viral genomun etrafında bulunan, birbirleriyle kovalent olmayan bağlarla birleşmiş protein alt üniteleri (morfolojik birim) dir. Kapsomerler belirli bir düzen içinde yan yana gelerek birleşir ve viral genomun etrafında bir protein kılıfı oluştururlar ki, buna **kapsid** adı verilir. Virüslere şekil veren, koruyan kapsid, protein yapısında olması nedeniyle çok iyi bir antijeniteye sahiptir.

- Nükleik asitler (Viral genom, DNA ve RNA)

Virüslerin genetik yapılarını oluşturan nükleik asitler DNA veya RNA'nın sadece birisinden oluşur ve viral genom adını alırlar. Buna karşın bakterilerin genetik materyalinde hem DNA hem de RNA bulunmaktadır. Viral genom nükleik asidin üretilmesi için konak hücreye aktarılacak genetik bilgiyi depolamaktadır. Viral nükleik asidin kendisini çevreleyen kapsid ile oluşturduğu komplekse **nükleokapsid** denir.

- Zarf

Bazı virüslerde bulunan viral nükleokapsidi çevreleyen viral membran yapısına zarf denir. Bu zarf lipid, protein ve karbonhidrattan oluşan bir yapıdır. Virüsler hücrelerden tomurcuklanarak olgunlaştıkları sırada, hücreye ait membranlara sarılarak dışarı salınırlar. Bu nedenle viral membranın yapısı hücre membranlarının yapısına büyük benzerlik gösterir. Bazı virüsler (kanser virusu, konjuktivit virüsleri vb.) zarfsız, bazı virüsler (grip vb.) ise zarflı virüslerdir. Zarfın yüzeyinde lokalize olan ve virüslerca kodlanan peplomerler (F-proteini gibi) protein ve glikoprotein yapısında oldukları için iyi bir antijeniteye sahiptirler. Kapsidler ve zarflar virüsleri koruduğu gibi, onların hücreye girişlerini ve infeksiyon oluşturmalarını da sağlar. Ayrıca kapsidler ve zarflar virüslerin morfolojik özelliklerini belirlemede de fonksiyoneldir. Kapsid ve zarflar vücutta spesifik bağışıklığı uyarak özgül antikör sentezini sağlarlar. Virüslerin kimyasal yapılarında, viral proteinler (VP₁, VP₂ gibi) lipidler, karbonhidratlar ve fosfatlar da bulunmaktadır.

Virüslerin morfolojik ve kimyasal yapılarını tanımlamada **peplomer** (zarf yapısında bulunan virusa özgü glikoprotein birimleri), **özyapı** (nükleik asitlerin bazen protein veya replikatif enzimlerle oluşturduğu kompleks), **tegument** (kapsit ile zarf arasındaki mesafe) ve **virion** (eksiksiz tüm virus partikülü) gibi terimler de kullanılmaktadır.

5.3. Virüslerin Çoğalması

Virüsler ancak insan, hayvan, bitki ve mikroorganizmalarda, yani canlı hücrelerde çoğalabilirler. Obligat hücre parazitleri olmaları nedeniyle çoğalmaları için konak hücrenin hammaddesini ve enerjisini kullanırlar.

Virüslerin hücreler ile çeşitli tipte ilişkileri mevcuttur. Virus-konak hücre ilişkisini önce 2 grupta incelemek mümkündür;

1. Üretken olan ilişki
2. Üretken olmayan ilişki

Üretken ilişkide virus konak hücreye girerek kendine benzer yeni virüsler (progeni) sentezler ve hücrede bazı patolojik değişikliklere (sitopatik etki) neden olur.

Üretken olmayan ilişkide yeni viruslar sentezlenmez. Üretken olmayan ilişkinin çeşitli şekilleri vardır. Hücreye giremeyerek üretken olamama, hücreye girip üretken olamama gibi.

Virusun bir hücrede üreyebilmesi için ilk kademeler; virusun konak hücreye bağlanması, tutunması (adsorbsiyon) ve hücre içine girmesidir (penetrasyon).

Üretken bir enfeksiyonda virusun konak hücreye girmesi ve üremesi sonucunda kendine benzer bir çok ($10^4 - 10^5$) progeni oluşumu gerçekleşir. Hücrede sentezlenen viral ürünlerin ancak %20 kadarı bütün bir virus partikülü (virion) haline dönüşür. Geri kalan viral ürünler (nükleik asit, kapsomer proteinleri vs.) çözünür bir şekilde hücre ölümüyle dış ortama verilirler.

Bir virusun konak hücrede üreme basamaklarını aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür :

- Hücre membranına bağlanma (adsorbsiyon)
- Hücreye giriş (penetrasyon)
- Viral kapsidinin ve/veya zarfın çıkarılması
- Viral ürünlerin biyosentezi (Viral Ekspresyon)
- Viral ürünlerin bir araya toplanması ve virion oluşumu, viral komponentlerin sentezi ve montajı (assembly)
- Hücrede olgunlaşma ve salınım (Virusların olgunlaşması ve hücrelerden çıkışları)

a) Hücre membranına bağlanma (adsorbsiyon)

Virusların hücrelere girebilmesi ve enfeksiyon oluşturabilmesi için önce duyarlı hücrelere bağlanması gerekir. Hücrelerde virusun hücreye tutunması ve adsorbsiyonu için gerekli reseptörler yoksa o hücre virus için üretken değildir. Viral kapsid veya zarf, virusun genetik materyalinin duyarlı hücreye girmesini sağlama görevini üstlenir. Her virus, yüzeyinde hedef konak hücreye bağlanacak bir reseptör içermektedir.

Zarfsız viruslarda kapsidin, spesifik protein yapısının ya da zarflı viruslarda zarfın yüzeyinde bulunan protein ve glikoprotein karakterindeki özel moleküllerin, duyarlı hücrelerin yüzeylerinde bulunan ve değişik kimyasal yapıya sahip (protein, glikoprotein, oligosakkarit, lipoprotein vb) spesifik reseptörlere sıkıca bağlanması, giriş için ilk ve önemli sinyaldir. Bu reseptörler içinde glikoproteinler daha fazla bağlanma yeteneği gösterirler ve daha spesifiklerdir. Aksi halde tüm virus partikülü (virion) ve hücre yüzeyinin negatif yüklü olması bağlanmayı zorlaştırır. Bu nedenle bağlanabilmek için virion ile hücre arasında kuvvetli bir kimyasal ilişkinin bulunması gerekir.

b) Hücreye giriş (penetrasyon)

Virusların hücrelerdeki spesifik reseptörlere sıkıca bağlanması, hücreye giriş için ilk adımdır. Ayrıca bu olay geri dönüşümsüzdür.

Virus hücre yüzeyine tutunduktan sonra peplomerlerdeki glikoproteinlerde bazı konformasyonel değişiklikler meydana gelir ve bu durum virusun hücreye girmesine yardımcı olur. Zarfsız viruslarda nükleokapsidler, meydana gelen bazı değişiklikler aracılığı ile sitoplazmik membranı kolayca geçebilirler (direkt) ve burada kapsitleri enzimatik olarak ayrıştırılarak nükleik asitler serbest kalırlar. Zarflı viruslardaki F-proteininin sitoplazmik membranla birleşmesi (Füzyon) nükleokapsidin sitoplazmaya geçişini çok kolaylaştırır. Zarfta bulunan nöraminidaz enzimi reseptör proteinlerindeki sialik asidi parçalayarak virusun serbest kalmasına ve içeriye girmesine yardımcı olur. Bu durumda zarf membranda kalır, nükleokapsid sitoplazmaya girer.

Endositozis olayı da hücrelere girişte yardımcı olan bir durumdur. Bu olayda virus hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunduktan sonra virüsü tümenden saran plazma membranı ile çevrilir ve böylece içeri alınır (Endozom yardımıyla içeri girme).

c) Viral kapsidinin ve/veya zarfın çıkarılması

Viral nükleik asit biyosentez yerine taşınmadan önce viral genomun kapsid proteinlerinden arınması gerekir.

Viral genomun kapsid proteinlerinden arınması virusların yapısal özelliklerine göre değişik (dört tip) şekillerde gerçekleşmektedir. Burada VP₂ ve VP₄ proteinlerindeki serbest kalma ve kayıplar üzerinde proteazlar, endozomlar ve spesifik protein hücreleri etkili olmaktadır. Bazı viruslarda kapsidin soyulması, virusun hücreye adsorbsiyonundan hemen sonra başlar. Bazılarında ise, endositozisten sonra lizozomal veya proteolitik enzimler kapsidi parçalar. Bazı viruslar ise hiçbir zaman viral kapsidden kurtulmazlar ve kısmen soyulmuş kapsid içerisinde m-RNA (messenger RNA) sentezi yaparlar.

d) Viral ürünlerin biyosentezi (viral ekspresyon)

Viral ürünlerin sentezi ve viral nükleik asit replikasyonunun stratejisi, virusun nükleik asit cinsi, yapısı ve virion içi enzim içeriğine bağlıdır. Viral genomun ekspresyonu başlıca iki önemli aşamada gerçekleşmektedir:

1. Nükleik asitlerin transkripsiyonu (sentezi)

2. Translasyon

Viral ekspresyonun ilk ve önemli aşamasını m-RNA sentezi oluşturur (transkripsiyon). Transkripsiyon genel anlamda genomda (DNA viruslarında) kodlar halinde bulunan genetik bilgilerin DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin (transkriptaz) katalitik etkisiyle sentezlenen m-RNA'ya yine şifreler halinde aktarılması olgusudur. Viral genom tarafından spesifiye edilen m-RNA'lar aynı zamanda ribozomlarda viral proteinlerin sentezini de (translasyon) programlarlar. Genel anlamı ile translasyon m-RNA'da şifreler halinde bulunan genetik bilgilerin sitoplazmada ribozomlar üzerinden deşifre edilerek proteinler haline dönüştürülmesi olayıdır. Bu aşamada erken m-RNA, erken protein, viral nükleik asit, geç m-RNA ve geç protein sentezi gerçekleşmektedir.

Viral genomun (DNA ve RNA) taşıdığı genetik bilgilerin yeni oluşan kardeş hücrelere aktarılması nükleik asitlerin replikasyonu olarak adlandırılır. Replikasyon tamamlanıncaya kadar hücre bölünmemelidir. Aksi halde hücreler genetik materyalden yoksun kalır.

e) Viral ürünlerin bir araya toplanması ve virion oluşumu, viral komponentlerin sentezi ve montajı (assembly)

Hücre içinde virus komponentlerinin sentezinden sonra, bunların bir olgun virüsü oluşturacak bir sıra ve düzen içinde bir araya getirilmesi gerekir.

Viral kapsidler boş olarak hücrenin çeşitli yerlerinde sentezlenirler ve bu aşamadan sonra viral genom kapsid içinde paketlenir.

Genetik materyallerin kapsid içine girmesinde özel proteinler işlev görür.

f) Hücrede olgunlaşma ve salınım (virusların olgunlaşması ve hücrelerden çıkışları)

Genelde viral genomun önceden hazırlanmış olan boş kapsidin içine girmesi ile olgunlaşma tamamlanmış olur.

Olgunlaşan virusların (virion) hücrelerden çıkması 3 şekilde olur:

- 1. Çıplak virusların hücreden çıkışları** hücrenin ölümü, hücrenin erimesi (sitoliziz) ile olur. Hücrenin parçalanması ile serbest kalan viruslar hücreden dışarı çıkarak başka sağlam hücrelere enfekte olurlar.
- 2. Bazı viruslar hücrelerden tomurcuklanma yoluyla dışarı çıkarlar.**
- 3. Sitoplazmada serbest halde bulunan bazı zarflı viruslar bazı özel vesiküllere bağlanarak hücre membranına ulaşır ve membrandan ekzositozis (endozom yardımıyla) yoluyla dışarı çıkarlar.**

5.4. Viruslar Üzerinde Etkili Fiziksel ve Kimyasal Faktörler

Viruslar, viroz adı verilen tehlikeli ve yaygın hastalıklara neden olurlar. Çiçek, çocuk felci, kızamık, kuduz, AIDS ve grip gibi hastalıklar insanlarda görülen önemli virus hastalıklarıdır. Viruslar, hayvanlarda şap, veba, kuduz vb., bitkilerde ise mozaik, kıvrıkcık, solma vb. hastalıklara neden olurlar.

Doğada virusların yayılması direkt temasla olduğu gibi, canlı ve cansız taşıyıcılar (vektörler) ile de olur. Böcekler, yaprak bitleri, sinekler vb. önemli canlı vektörlerdir.

Viruslar genel olarak yüksek ısıya oldukça duyarlıdır. Özellikle zarflı viruslar ısı değişikliklerinde kolaylıkla inaktive olurlar. Viral infektivite genellikle 50-60°C' ler arasında 30 dakika ile 1 saat arasında ısıtılma ile kaybolur. Bazı viruslar (Hepatit B vb.) ise ısıya oldukça dayanıklılık gösterirler. Bunların yanısıra dondurup çözme işlemi de bazı viruslarda özellikle zarflı viruslarda daha çabuk inaktivasyona neden olmaktadır.

Virusları uzun süre saklayabilmek -70°C'nin altında mümkün olmaktadır.

Birçok virus genellikle pH 5.0-9.0 arasında stabiliteyi korur. Bütün viruslar yüksek pH (alkali) düzeylerinde inaktive olurlar.

Ultraviyole (UV) ve X ışınları direkt olarak viral genomda rastgele kırılmalara neden olarak virus replikasyonunu inaktive etmektedir. UV ve X ışınlarının dozu ve süresi inaktivasyon yönünden virusun sınıfı ve yapısına göre değişmektedir.

Bütün zarf içeren viruslar eter, kloroform ve sodyum deoksikolat gibi lipid çözücülerine duyarlıdır. Çıplak viruslar ise lipid içermedikleri için eterden etkilenmezler. Anyonik deterjanlardan sodyum dodesil sülfat ve sodyum lauril sülfat hem viral zarf, hem de kapsid proteinlerini parçalayarak ayırırlar. Formaldehit direkt olarak viral nükleik asitlerle reaksiyona girip infektivitenin inaktivasyonuna neden olur. Hemen hemen bütün viruslar % 0.5-5 arasındaki hipoklorit (çamaşır suyu) konsantrasyonlarında inaktif hale gelirler.

KAYNAKLAR

- Arda, M. 2000. Temel Mikrobiyoloji. İkinci Baskı (Genişletilmiş). Medisan Yayın Serisi: 46. 548 s.
<http://health.howstuffworks.com/virus-human2.htm>
http://phil.cdc.gov/PHIL_images/02122002/00069/PHIL_1832_lores.jpg
- Kınık, Ö., Göncü, S., Akalın, S. 1998. Çiğ Sütte Patojen Mikroorganizmalar. Ege Üniv. Ziraat Fak. Yayınları No: 527
- Köşker, Ö., Tunail, N. Genel Mikrobiyoloji Ders Notları. A.Ü. Ziraat Fakültesi Gıda Müh. Böl. Ankara
- Özçelik, S. Genel Mikrobiyoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayın No: 1 (İkinci Baskı). 259 s.
- Roger, Y.S., Edward, A. A., John, L.I. 1976. The Microbial World. Prentice-Hall, Inc. New Jersey.
- Ustaçelebi, Ş. 1999. Virusların morfolojisi ve genel özellikleri. Temel ve Klinik Mikrobiyolojisi. s. 741-748. Güneş Kitabevi, Ankara.
- Ustaçelebi, Ş. 1999. Virusların üretilmeleri ve replikasyonları. Temel ve Klinik Mikrobiyolojisi. s. 755-765. Güneş Kitabevi, Ankara.
- Ünlütürk A., Turantaş F. 1998. Gıda Mikrobiyolojisi. Mengi Tan Basımevi, Çınarlı, İzmir.