

VİRÜS-KONAK İLİŞKİLERİ

Dr. Ali Osman ADIGÜZEL



Virüs Konak hücre ilişki tipleri

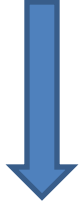
ÜRETKEN İLİŞKİ

- Bir virüsün hücreye tutunması
 - girmesi
 - replike olması
 - kendine benzeyen yeni virüs partikülleri sentezlemesi
 - sentezlenen virüslerin hücreden çıkarak yeni hücreleri enfekte etmesi sonucunda çıkan ilişki tipine **üretken ilişki** denir.
-
- Üretken ilişki **litik enfeksiyona** yol açmaktadır.

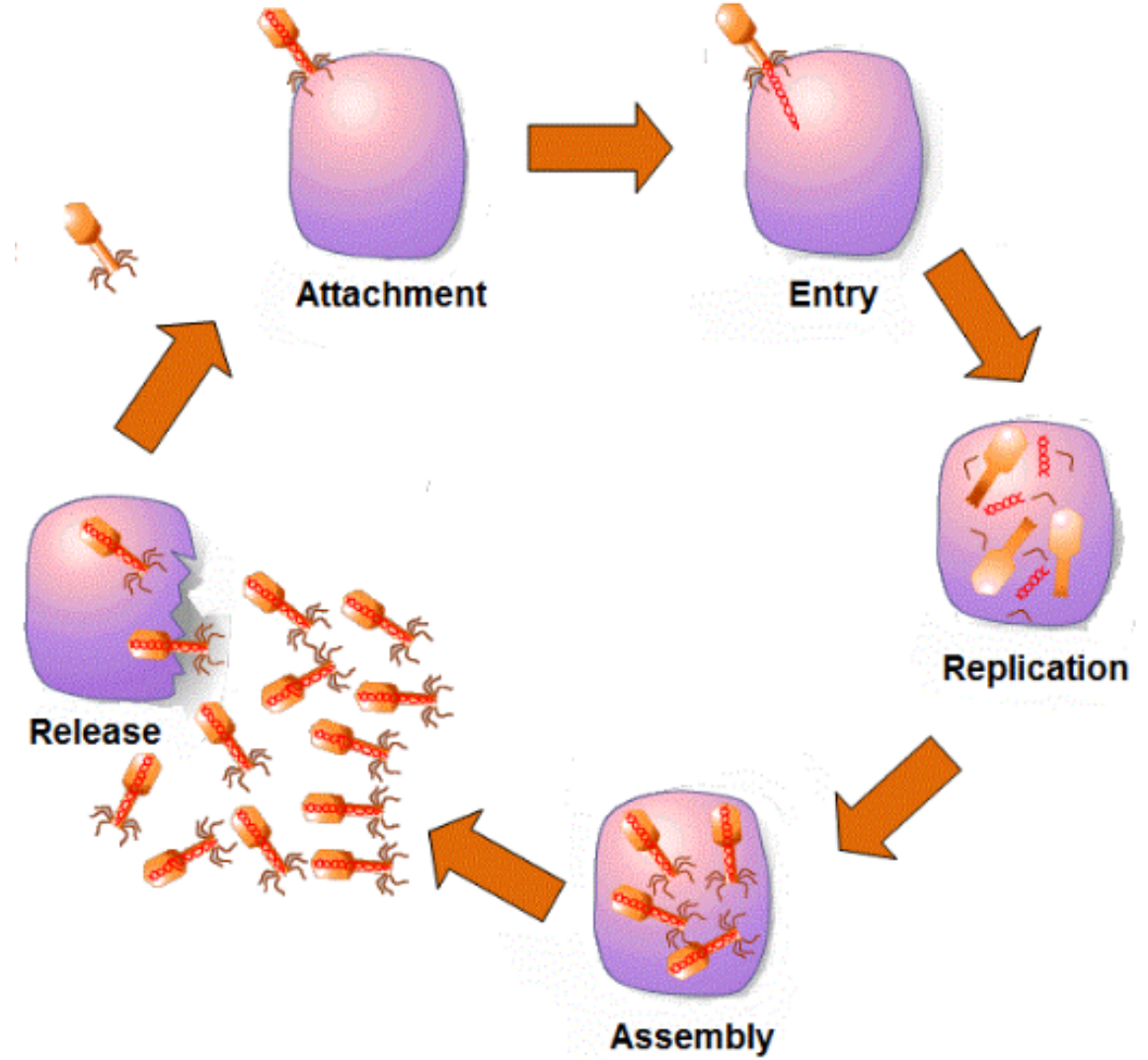


Virüs Konak hücre ilişki tipleri

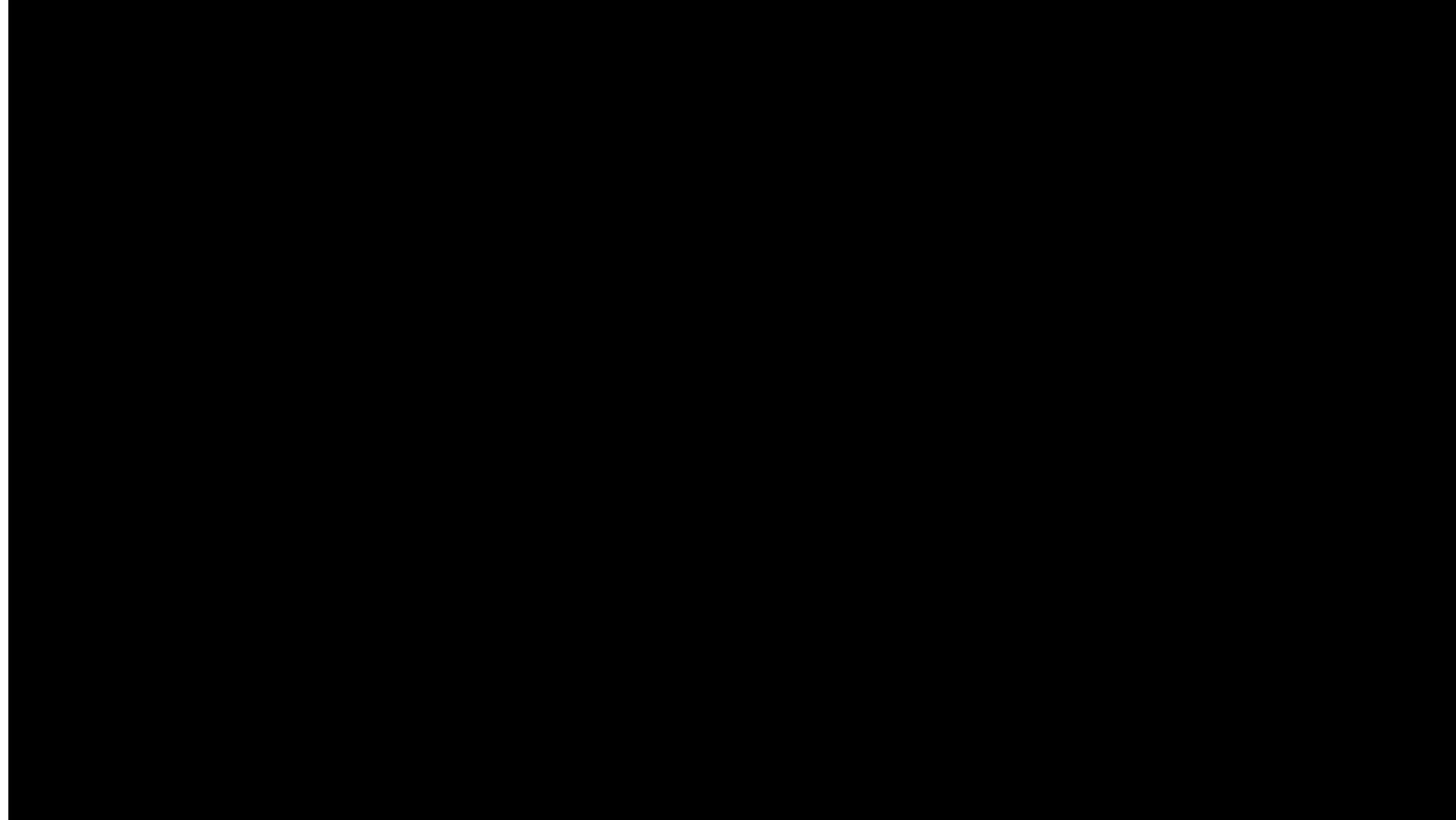
ÜRETKEN İLİŞKİ



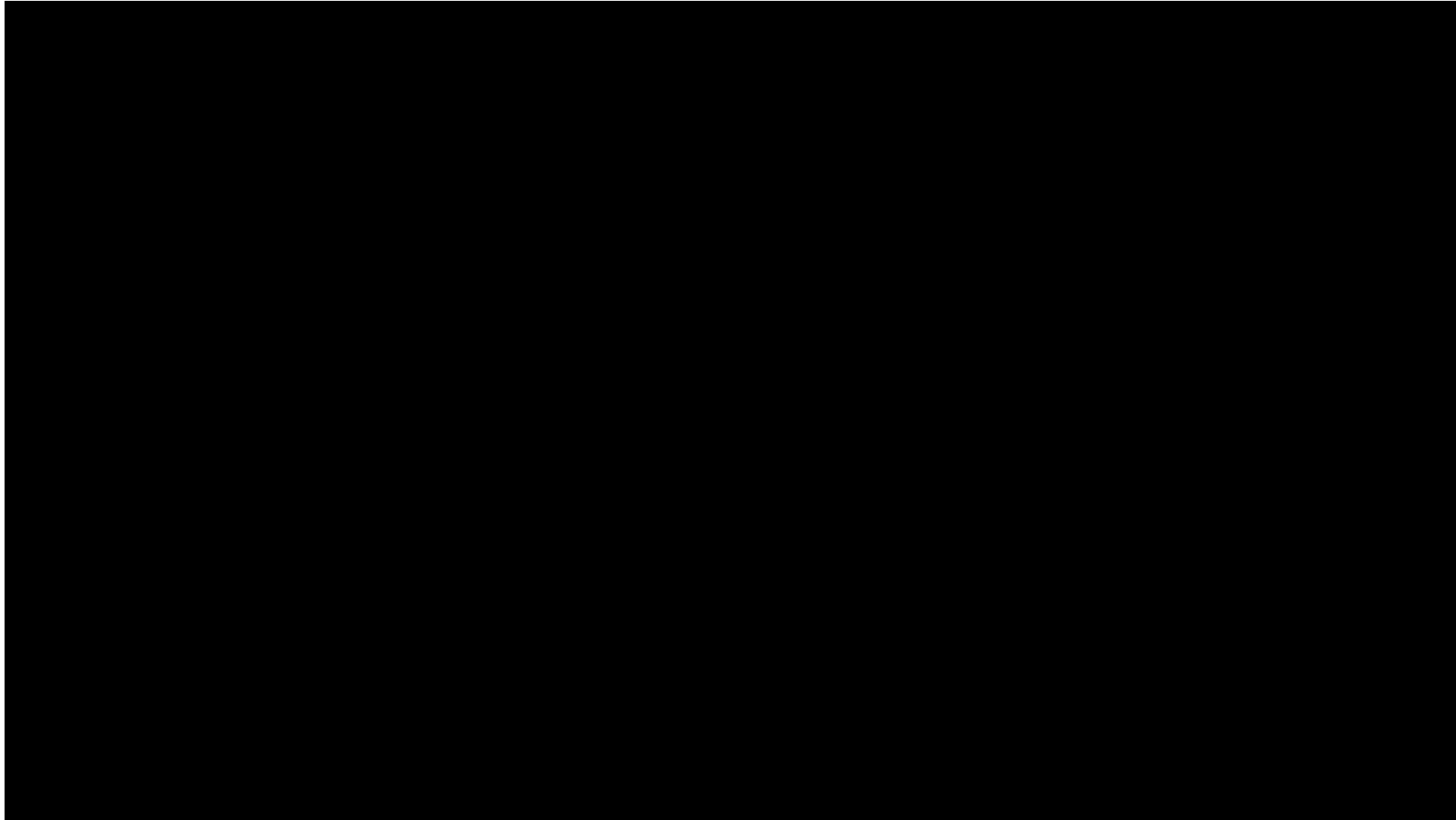
LİTİK ENFEKSİYON



VIDEO: litik enfeksiyonu



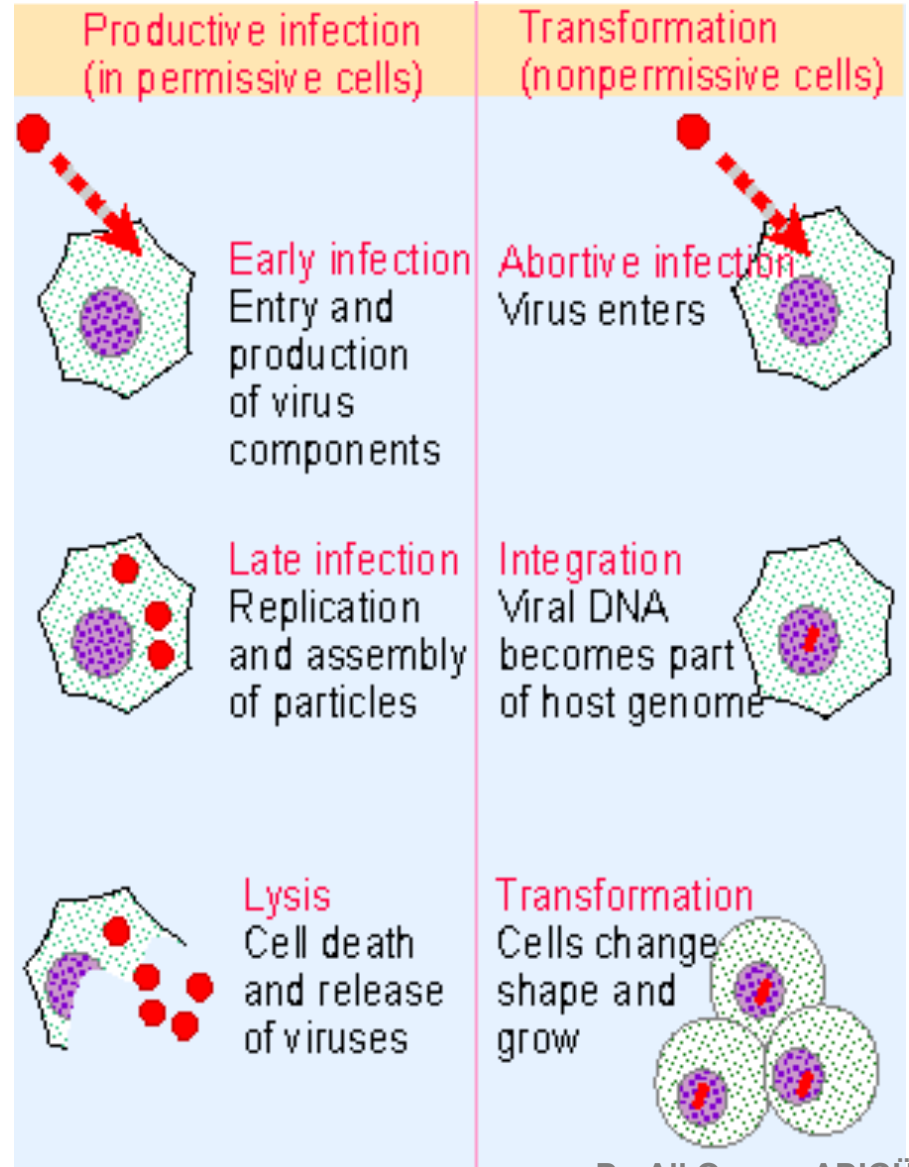
VIDEO: Bakteriyofaj T4'ün E.coli'deki litik enfeksiyonu



Virüs Konak hücre ilişki tipleri

ÜRETKEN OLMAYAN İLİŞKİ

Eğer virüs konak hücreye tutunamıyorsa veya hücreye girdikten sonra viral genler ifade edilemiyorsa yeni virüs sentezi gerçekleşmez. Bu duruma üretken olmayan ilişki denir.



Dr. Ali Osman ADIGÜZEL



Virüs Konak hücre ilişki tipleri

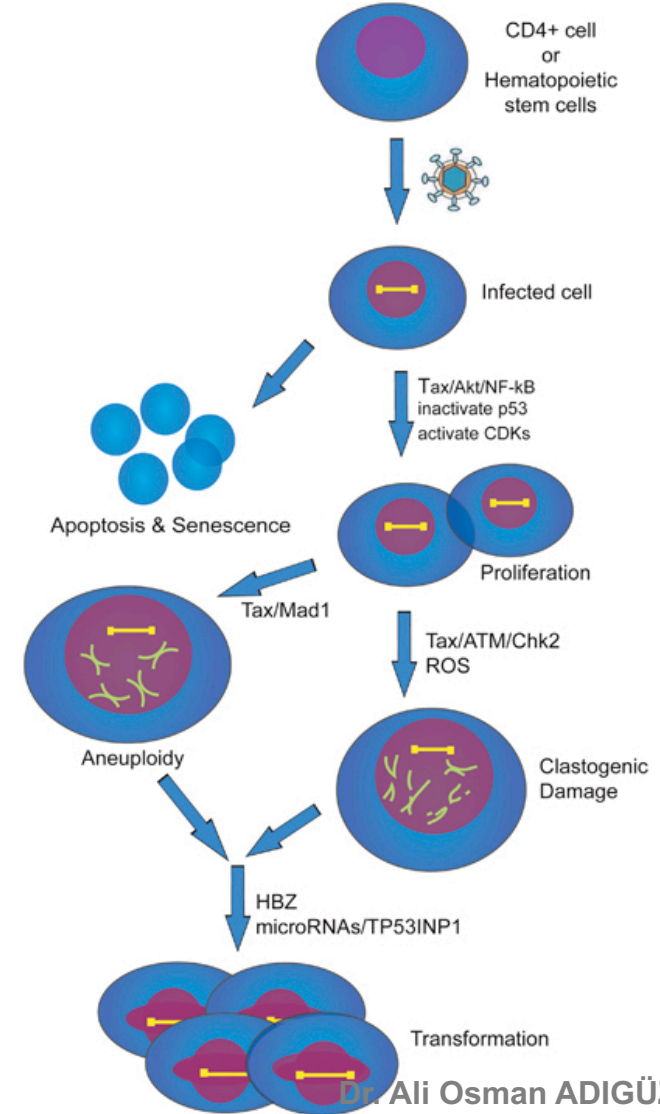
ABORTİF ENFEKSİYON: Bazı gen ürünleri sentez edilir fakat virüs partikülü oluşmaz

KRONİK ENFEKSİYON: Replikasyonu sınırlı olur ve uzun süre hücrede kalır



Üretken olmayan ilişki **onkojenik transformasyona** neden olabilir.

- Virüs hücreyi enfekte eder
- Hücre kromozomuna entegre olur ya da çekirdekte epizomal olarak kalır
- Sadece erken viral ürünlerin sentezi gerçekleştirilir.
- Bu erken viral ürünler hücrenin fenotipik ve genotipik değişikliğe uğramasına neden olur.
- Virüse ait tümör antijeni (T antijeni) normal hücre membranında görülür.



VIDEO: Onkojenik virus Rous Sarcoma Virus

The image displays the OBS Studio interface, which is used for video recording and streaming. The main window shows a scene titled "Untitled" with a source list containing "Video Capture Device", "Display Capture", and "Audio Input Capture". The Audio Mixer panel is visible, showing the "Audio Input Capture" source at 0.0 dB. The Controls panel on the right includes buttons for "Start Streaming", "Start Recording", "Studio Mode", "Settings", and "Exit". The bottom status bar indicates "LIVE: 00:00:00", "REC: 00:00:00", and "CPU: 3.4%, 30.00 fps". The Windows taskbar at the bottom shows the time as 5:42 PM.

OBS 25.0.8 (64-bit, windows) - Profile: Untitled - Scenes: Untitled

File Edit View Profile Scene Collection Tools Help

OBS 25.0.8 (64-bit, windows) - Profile: Untitled - Scenes: Untitled

File Edit View Profile Scene Collection Tools Help

OBS 25.0.8 (64-bit, windows) - Profile: Untitled - Scenes: Untitled

File Edit View Profile Scene Collection Tools Help

Scenes Sources Audio Mixer Controls

Scene

Video Capture Device

Display Capture

Audio Input Capture

Audio Input Capture 0.0 dB

Scene Transitions

Fade

Duration 300 ms

Start Streaming

Start Recording

Studio Mode

Settings

Exit

LIVE: 00:00:00 REC: 00:00:00 CPU: 3.4%, 30.00 fps

5:42 PM

Scenes Sources Audio Mixer Controls

Scene

Video Capture Device

Display Capture

Audio Input Capture

Audio Input Capture 0.0 dB

Scene Transitions

Fade

Duration 300 ms

Start Streaming

Start Recording

Studio Mode

Settings

Exit

LIVE: 00:00:00 REC: 00:00:00 CPU: 3.4%, 30.00 fps

5:42 PM

Latent enfeksiyon

Bazı virüsler (herpe simplex) hücreye girdikten sonra sessiz kalır.

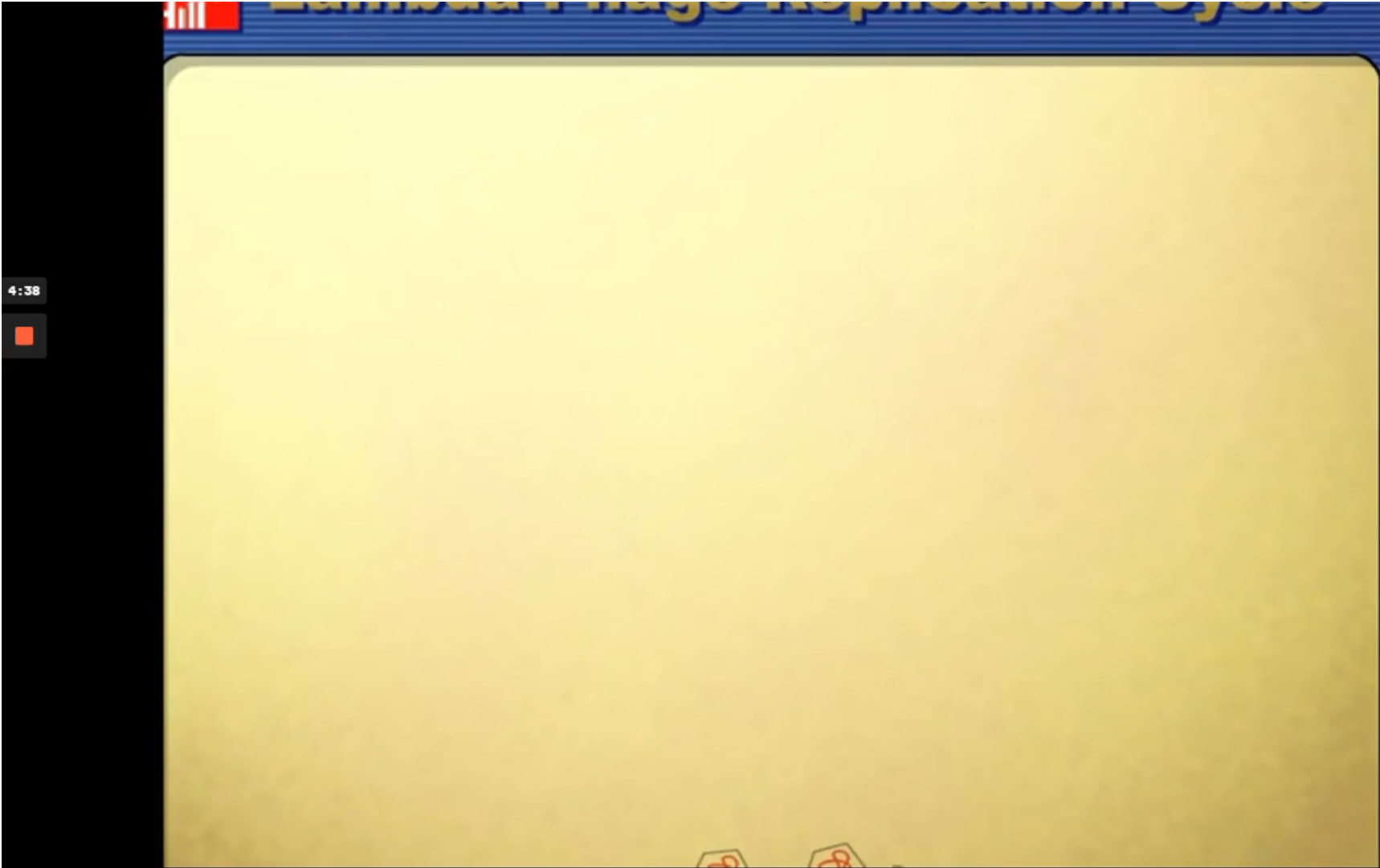
Bu virüslerin DNA'sı hücre çekirdeğinde genellikle epizomal olarak kalır ve replikasyon gerçekleştirmez.

Ancak bazı durumlarda tekrar aktif hale geçer (reaktivasyon) ve çoğalarak litik enfeksiyon oluştururlar.

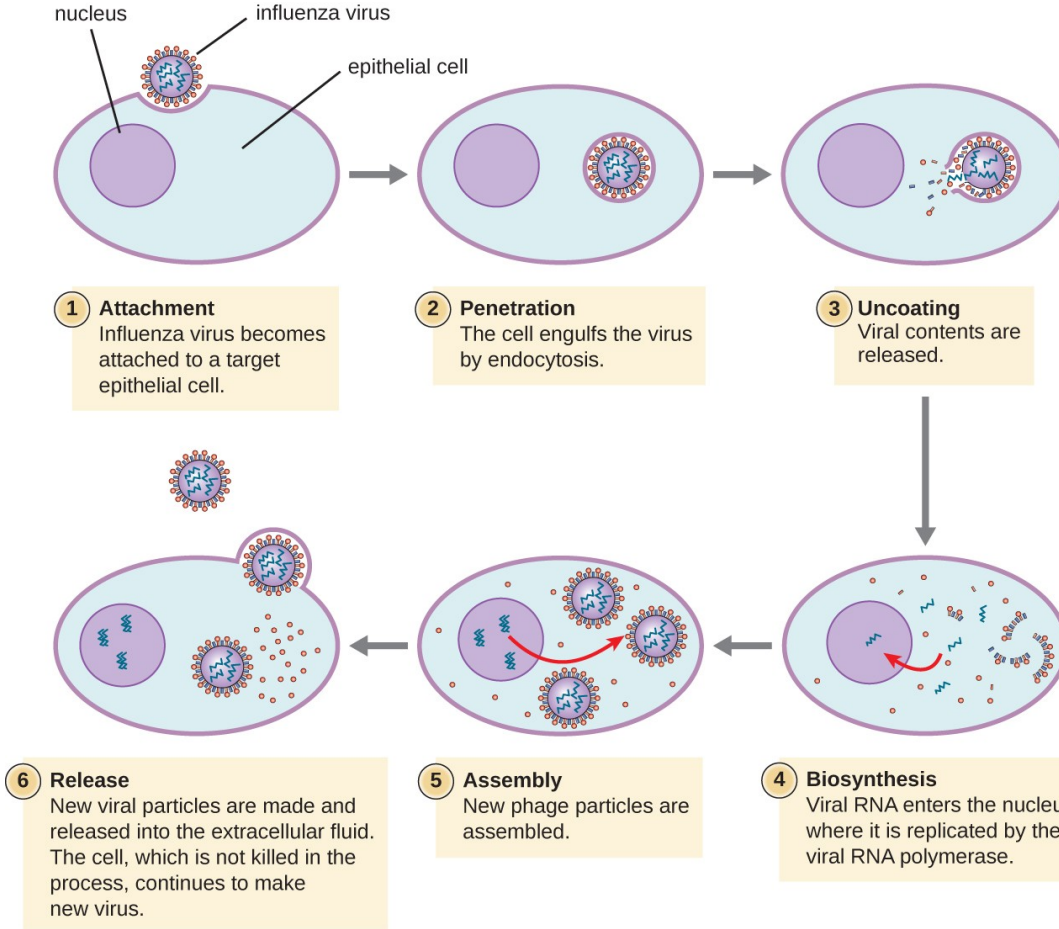
Latent virüsler konakta tekrarlayan enfeksiyonlara neden olurlar ve vücuttan hiçbir zaman temizlenmezler



VIDEO: Latent enfeksiyon



Virüslerin replikasyon döngüsü



Bir virüsün konak hücreye girmesinden, yeni virüslerin oluşmasına dek gerçekleşen olaylara **virüsün replikasyon döngüsü** denir.

Virion
Progeni

100 000 – 1 000 000

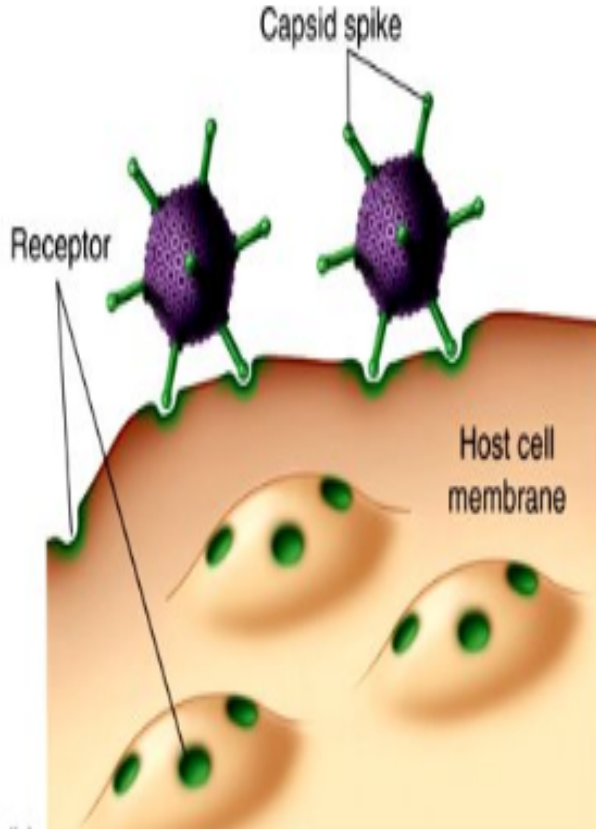


Virüslerin replikasyon döngüsündeki olaylar

- 1. Hücreye tutunma (Attachment, adsorption)**
- 2. Hücre içine giriş (penetration)**
- 3. Kapsidin soyulması (uncoating)**
- 4. Biyosentez (biosynthesis)**
- 5. Viral ürünlerin biraraya toplanması**
- 6. Olgunlaşma ve salınım**

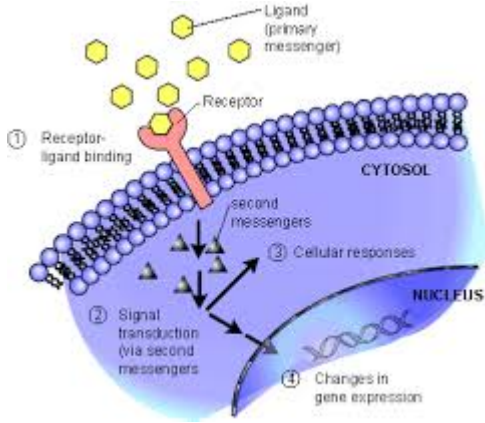


Konak Hücreye Tutunma (Attachment, Adsorbsiyon)



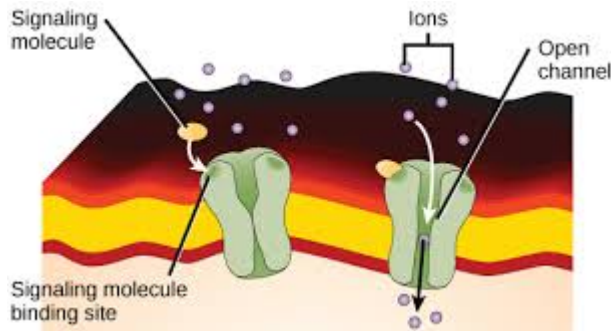
- Replikasyon döngüsünün en önemli safhasıdır
- Virüsün hücreye girebilmesi, hücre yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlıdır.
- Eğer konak hücre virüs için özgün özellikler taşıyorsa hücre membranı üzerinde virüsün yüzey antijeni ile birleşecek 1000-10 000 kadar reseptör bulundurur.

Hücre reseptörleri hücrede sadece virüsler için mi bulunurlar



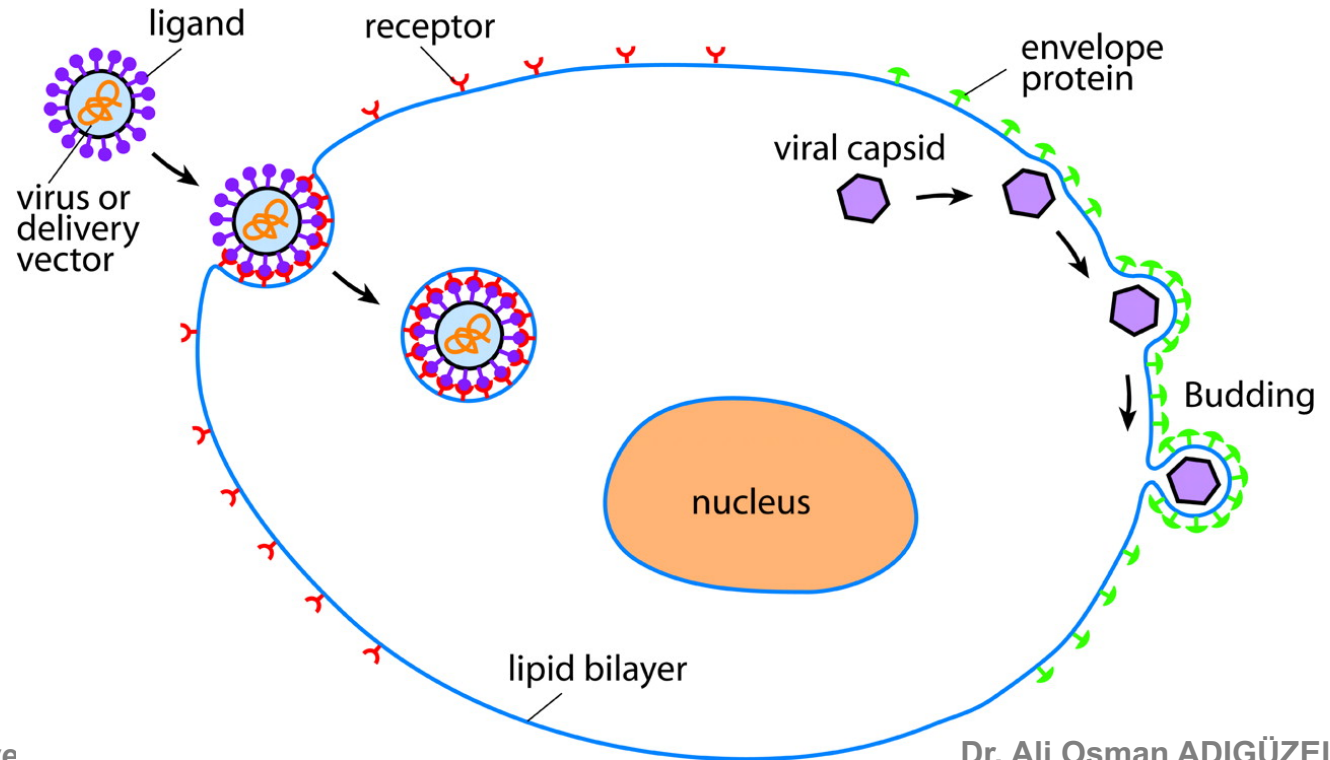
Reseptörler aslında hücrelerin kendi işlevleri için bulundurdukları yapılardır

- Sinyal iletimi
- Adezyon
- İyon taşınması

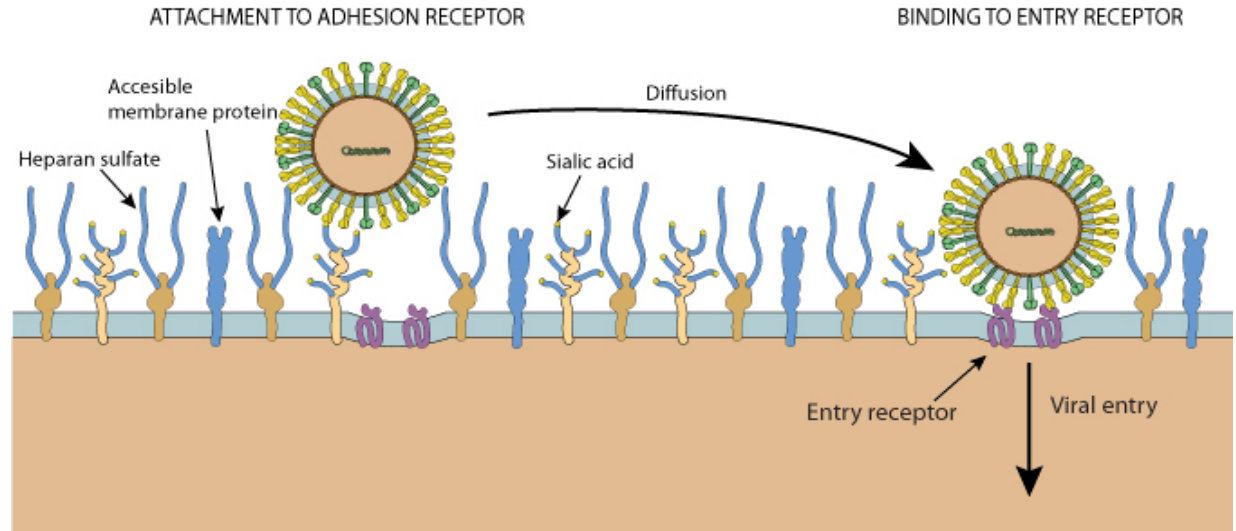
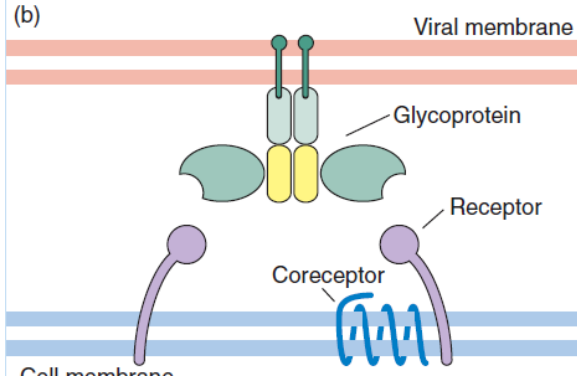


Reseptör	Hücresel işlev	Bağlanan virüs
HVEM	T lenfosit aktivasyonu	Herpes simpleks
Asetilkolin	Nöron hücrelerinin iletişimi	Kuduz
EGF	Epidermal büyüme faktörü bağlanması	Vaccinia
Sialik asit	Hücre yüzey karbonhidratı	İnfluenza reovirüs
CD81	Sinyal iletimi	Hepatit C

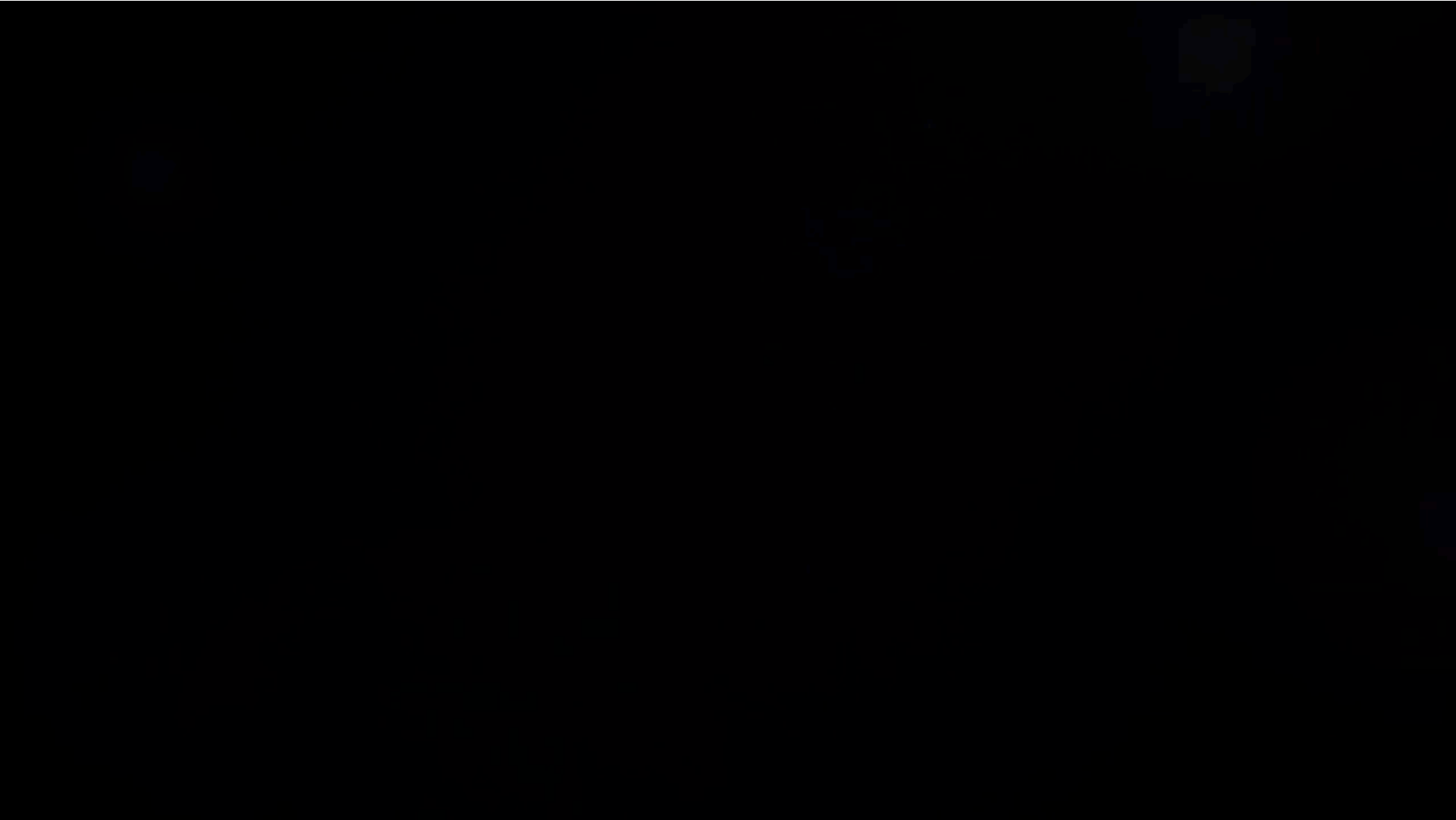
- Virüslerin hücre reseptörüne tutunması **elektrostatik kuvvetlerle** olur
- Virüsler hücre üzerindeki reseptörlerine virion yüzeyinde bulunan tutunma proteinleri yani **ligant** larla tutunurlar.
- Çıplak virüslerde kapsid proteinleri, zarflı virüslerde ise zarf glikoproteinleri ligant görevi görür.



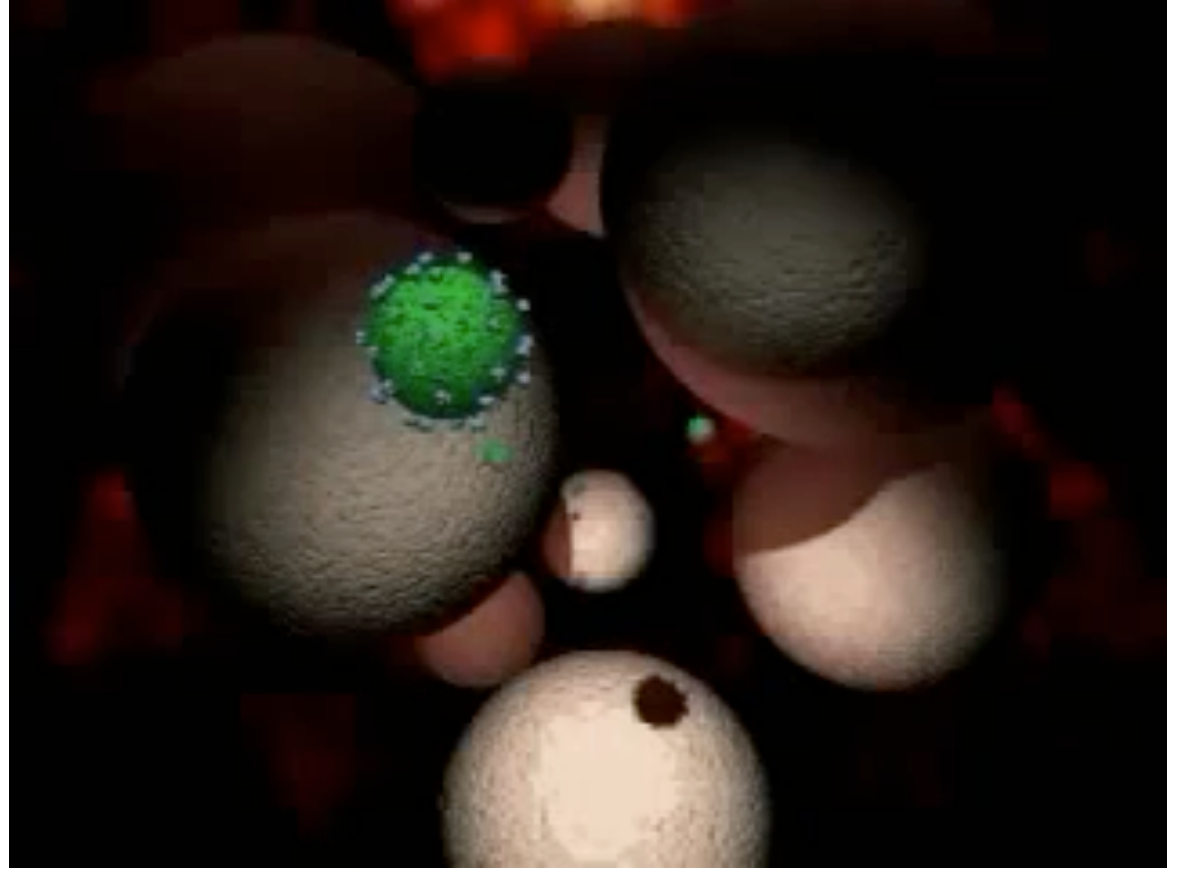
- Bir hücrenin yüzeyinde farklı virüs grupları için farklı reseptörler bulunur; ancak aynı reseptör molekülü farklı moleküllü farklı virüsler tarafından da kullanılabilir.
- Bazı virüsler hücre yüzeyinde tek tip reseptöre bağlanırken, bazıları iki ya da daha fazla farklı reseptöre (**koreseptör**) gereksinim duyarlar.



ViDEO: Koronavirüs –AC2 reseptörüne bağlanması



**VIDEO: HIV
yardımcı
reseptör
ihtiyacı**

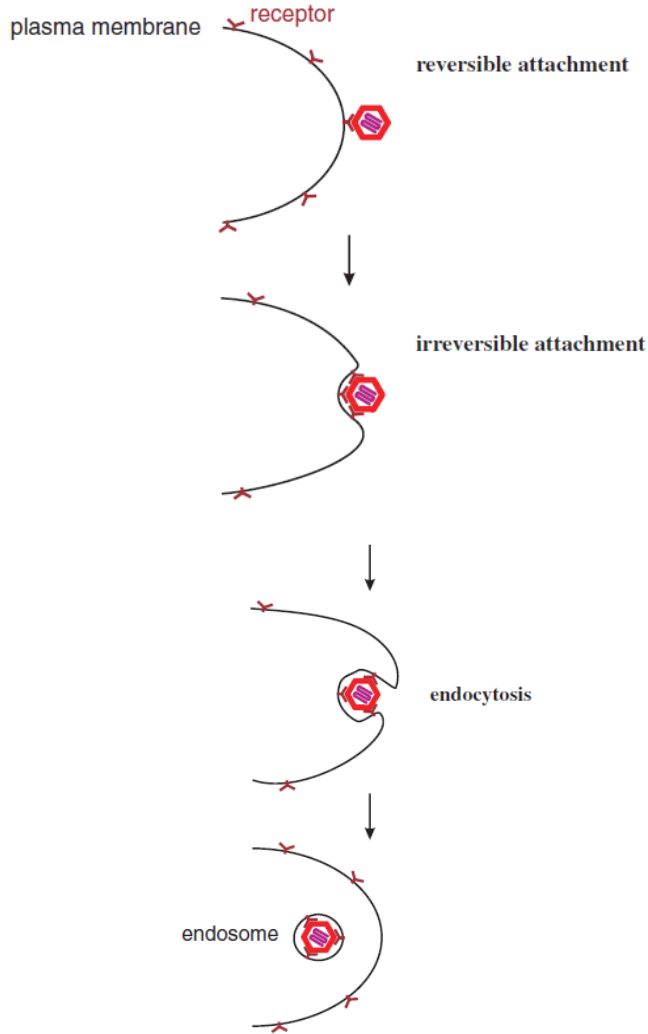


Hücreye Giriş (Penetrasyon)

- ***Reseptöre bağımlı endositoz***
- ***Füzyon***
- ***Hücre membranında kapsid soyulması***
- ***Sinsityum oluşumu***
- ***Virolojik sinaps oluşumu***
- ***Translokasyon***

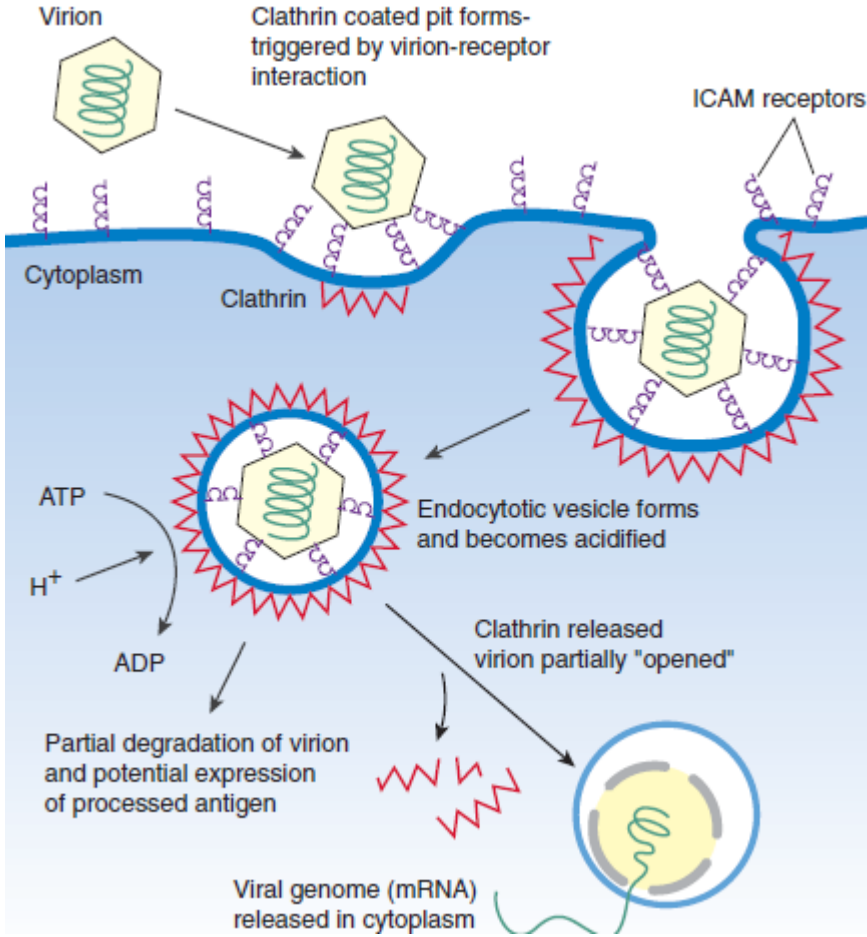


Reseptöre bağımlı endositoz ile hücre girişi



- Tüm çıplak virüsler ve bazı zarflı virüsler hücreye **endositoz** yoluyla girmektedir.
- Virüs gibi küçük partiküllerin endositozuna **pinositoz** denir.
- Pinositoz memelilerde **klatrin** ve **kaveola** bağımlı mekanizmalarla gerçekleştirilir.

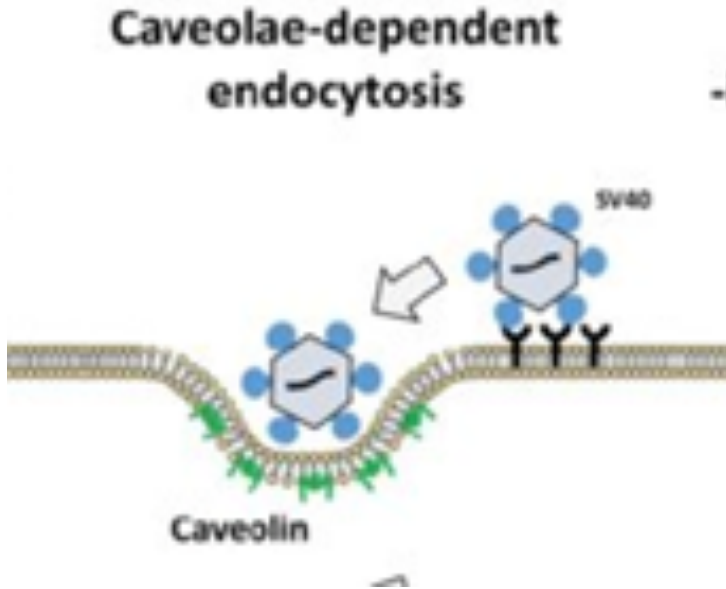
Klatrin



- Virüslerin bağlandıkları hücre reseptörleri genellikle klatrin kaplı oyuklar üzerindedir ya da bu oyuklarla etkileşim halindedir. Virüsün bu bölgeye tutunması **endositotik keseciklerin** oluşması ve kesenin hücre içine alınmasına yol açar.
- Pinositoz yoluyla hücre içine girenlerin çoğu bu yolu kullanır.

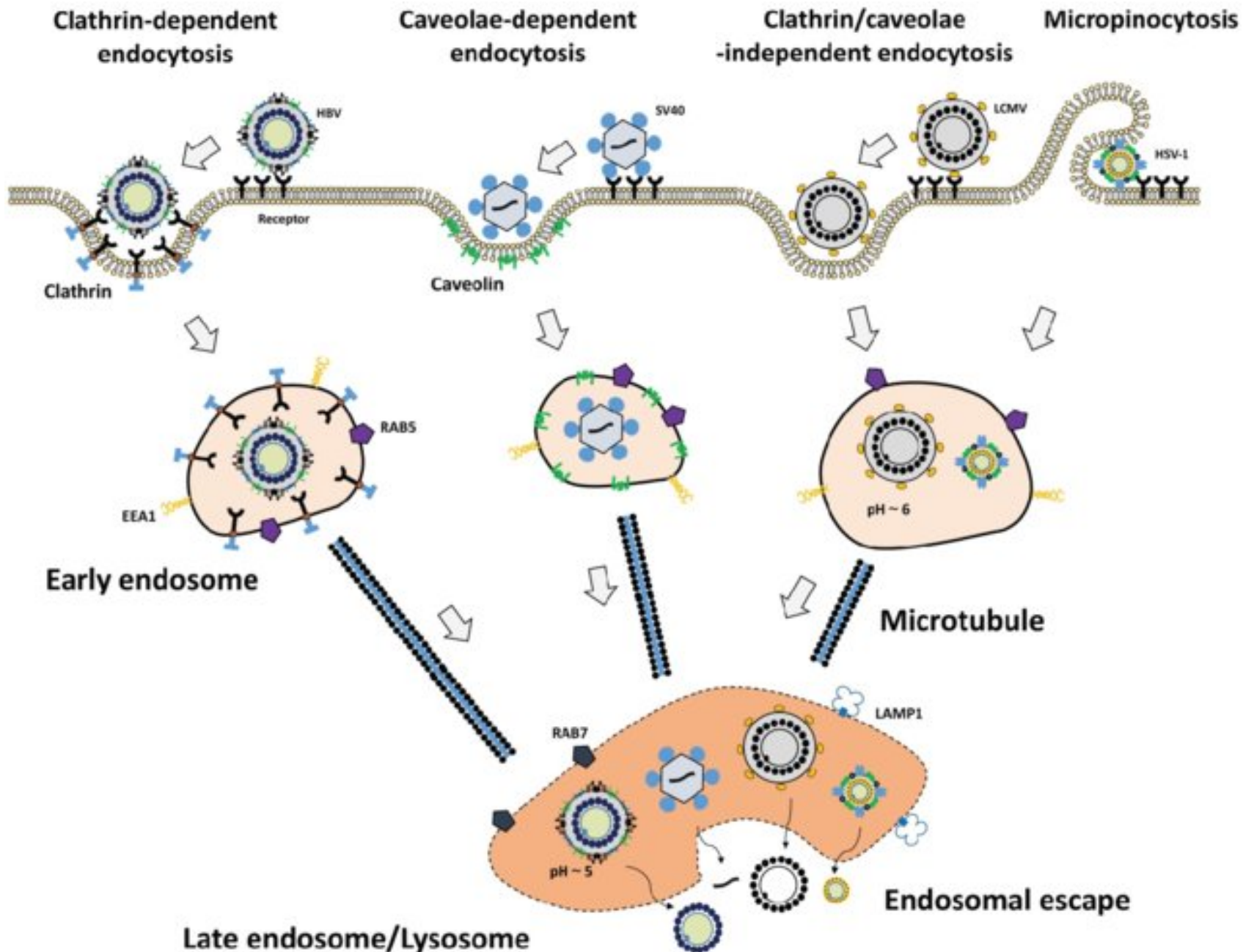
Video: Dang virüsünün hücreye girişi

Kaveola

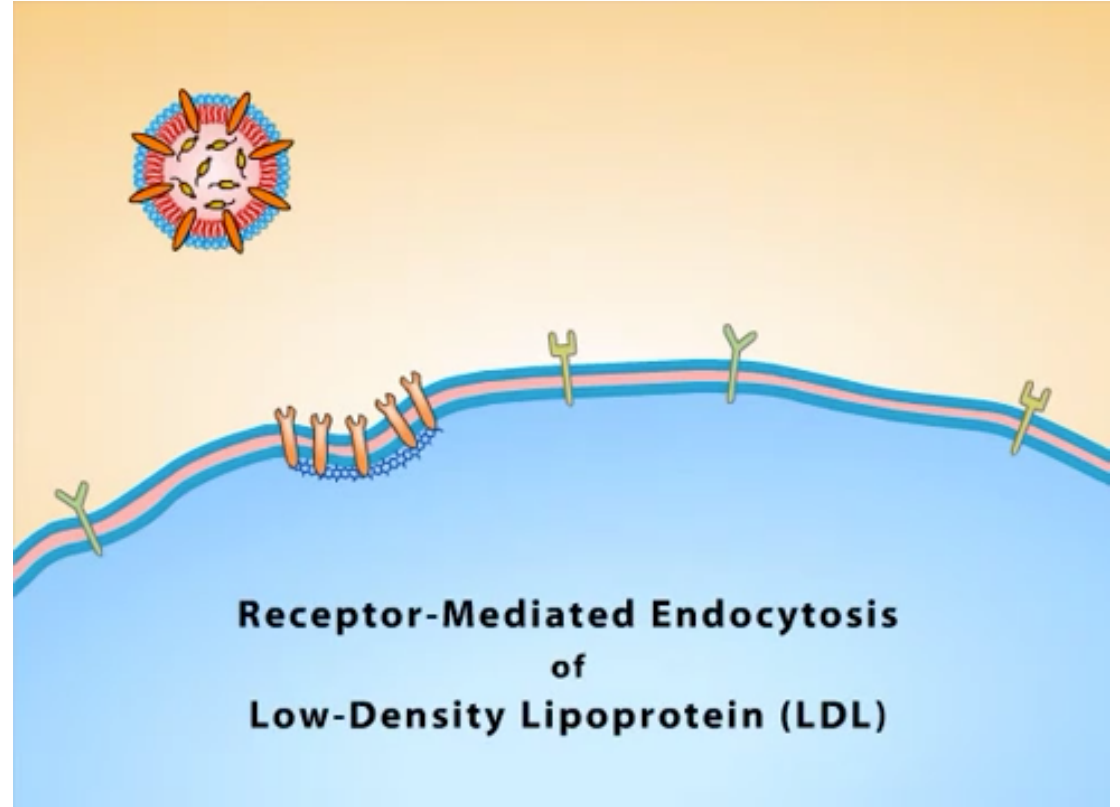


- Kaveola, hücre membranında yer alan küçük mağara şeklinde, **kolesterol** ve **sfingoglikolipidlerce zengin** bir yapıdır.
- Bir virüsün hangi yolu kullanarak gireceği , reseptörlerin hangi yapıda yer aldığı ile ilişkilidir.

- Bazı virüslerde nükleokapsid **doğrudan** sitoplazmaya geçerken bazı virüslerde ise hücre membranından oluşan **endozom** içinde hücreye geçer.

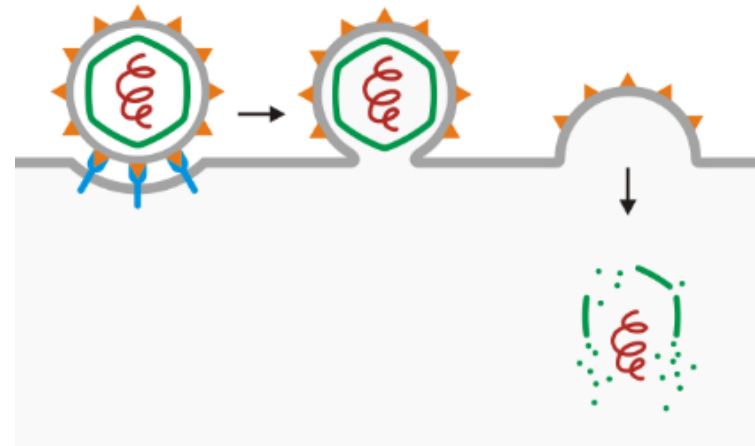
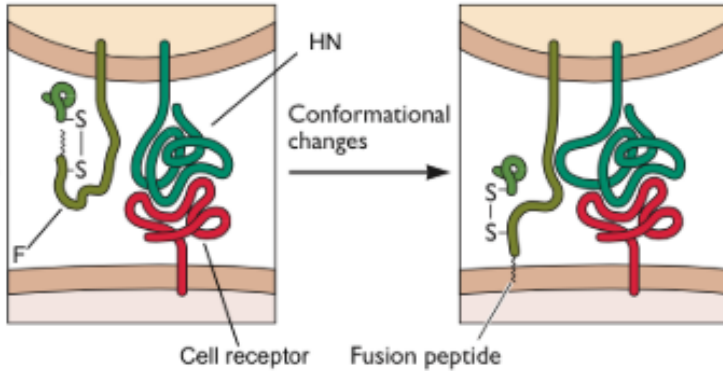
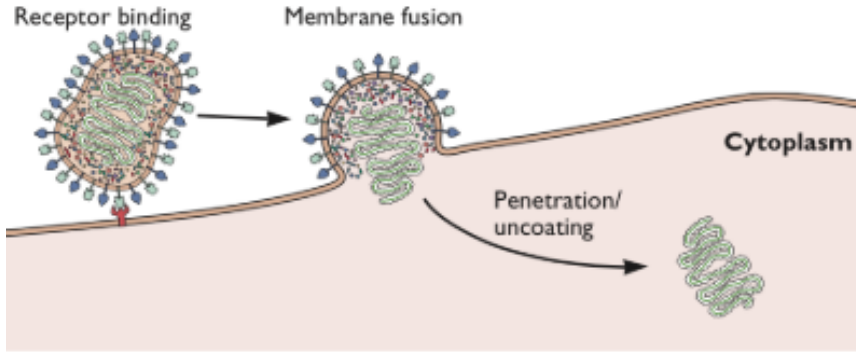


VIDEO:
Reseptör
aracılı
endositozun
hücredeki
normal işlevi

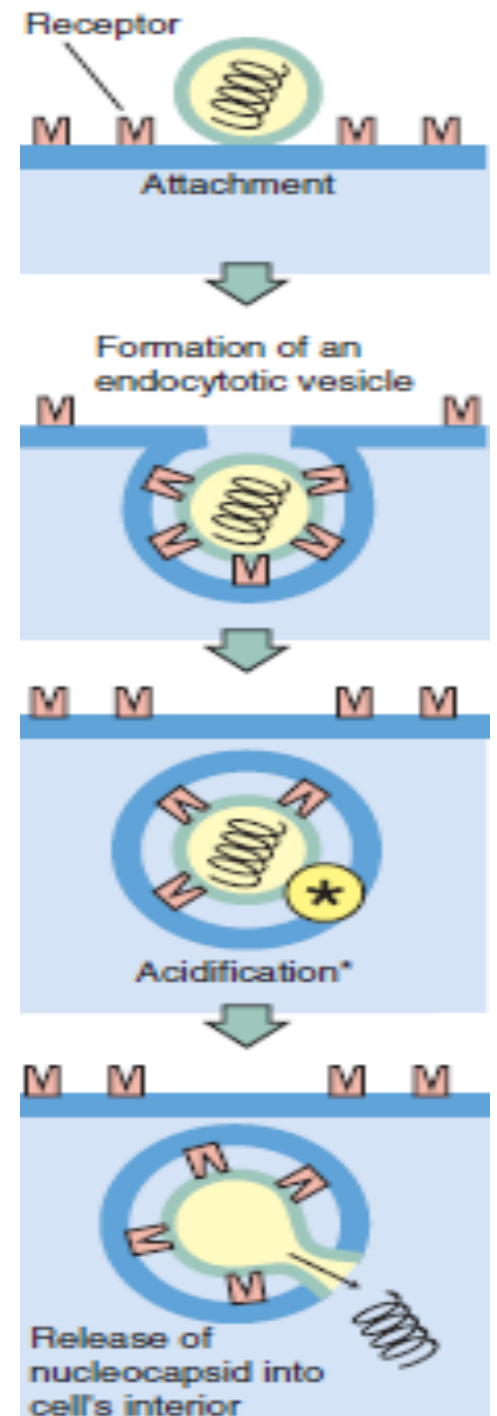


Füzyon ile hücre girişi

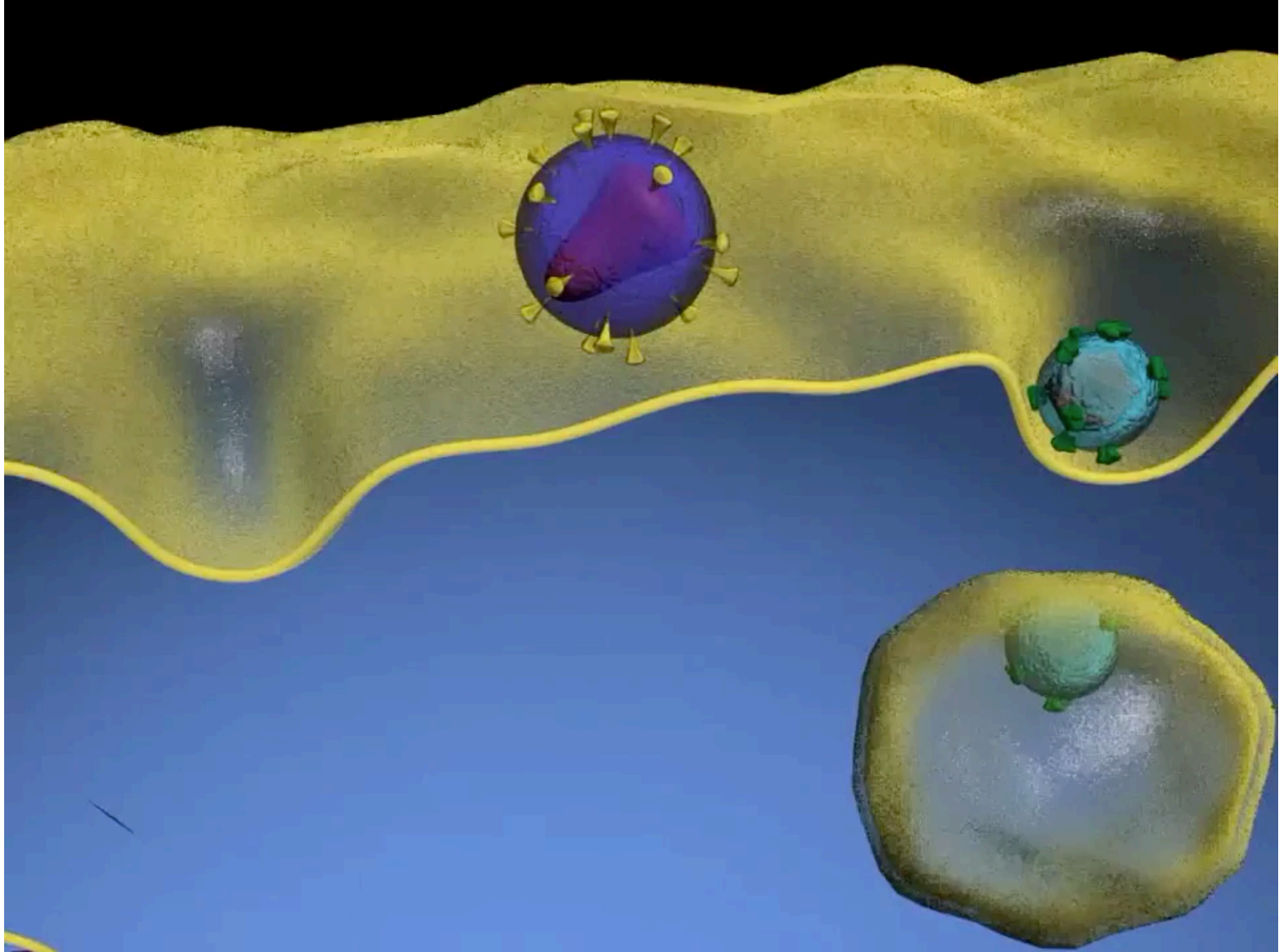
- Zarflı virüslerin hücre içine girmek için kullandıkları yoldur.
- Viral zarf ile hücre membranı arasındaki **kaynaşma** ile meydana gelir. Virüse ait **Füzyon proteinleri** aracılık eder.



Genellikle füzyon mekanizması pH'dan etkilenmemesine rağmen bazı durumlarda füzyon proteinlerinin aktivite kazanabilmesi için düşük pH koşullarına gereksinimi vardır (influenza) . Böyle durumlarda geçici endozom oluşumu meydana gelir.



Video: Füzyon protein aktivasyonu ve endozomlarda füzyon (HIV)

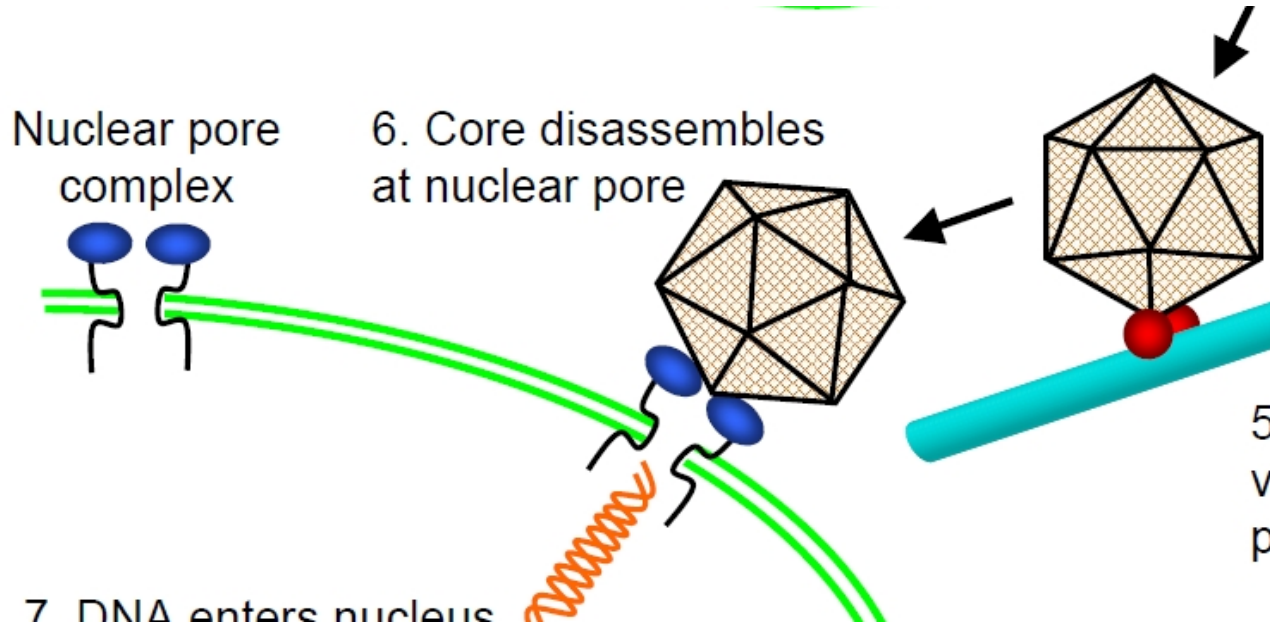


Video: Füzyon protein aktivasyonu ve hücre yüzeyinde füzyon
(paramiksovirüsler)

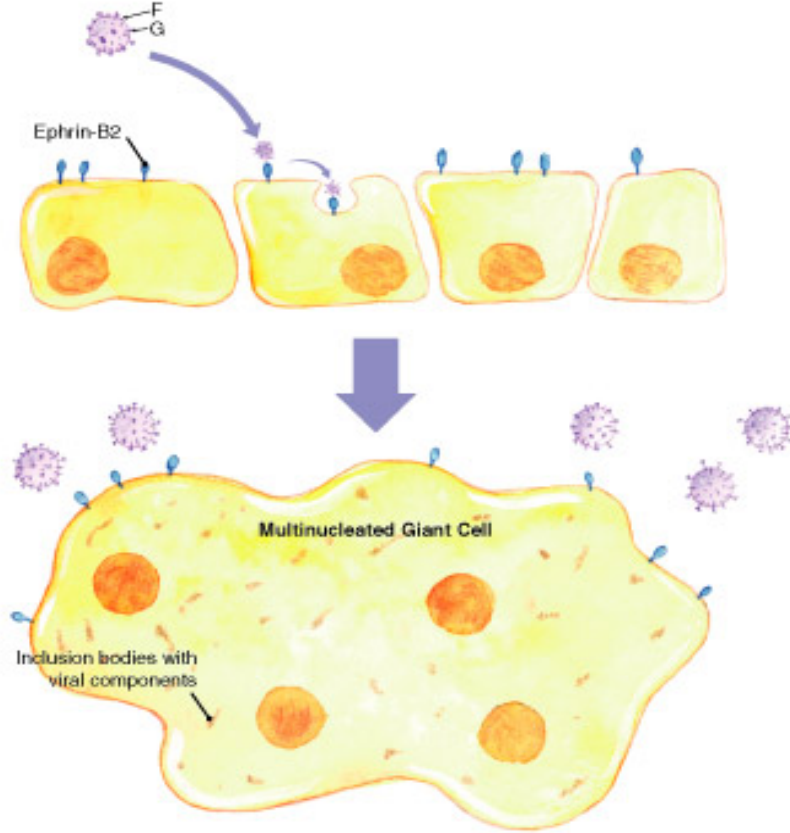


Hücre membranında kapsid soyulması

- Virüs hücre membranına absorbe olduktan sonra konak hücre tarafından salgılanan enzimler viral kapsidin parçalanmasında rol oynar.
- Böylelikle sadece nükleik asit hücre içine alınmış olur.



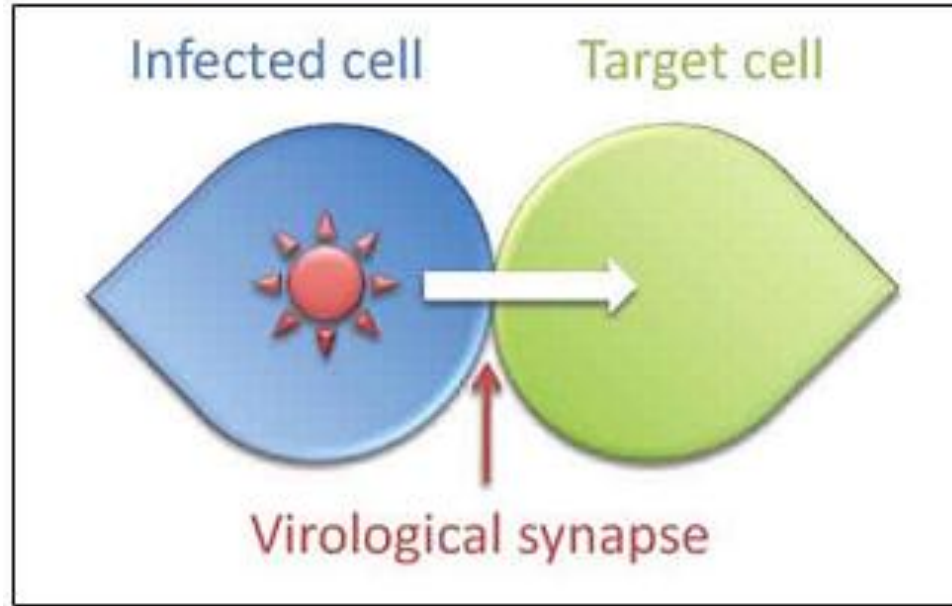
Sinsityum oluşumu



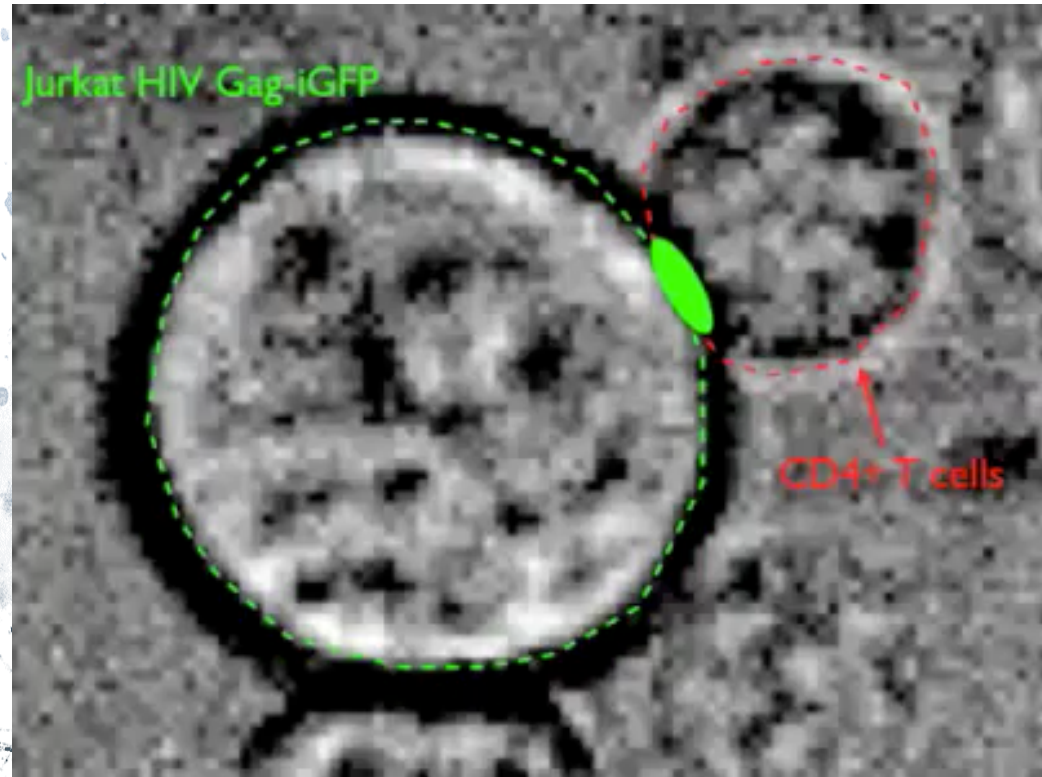
- Bazı virüslerde füzyon proteinleri enfekte edilen hücrenin membranında ifade edilir.
- Böylece enfekte olmuş ve enfekte olmamış iki ayrı hücrenin kaynaşması sonucu virüs bir hücreden diğerine doğrudan geçebilir.
- Sinsityum neticesinde çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumu gözlemlenir.
- HIV, herpes virüsleri

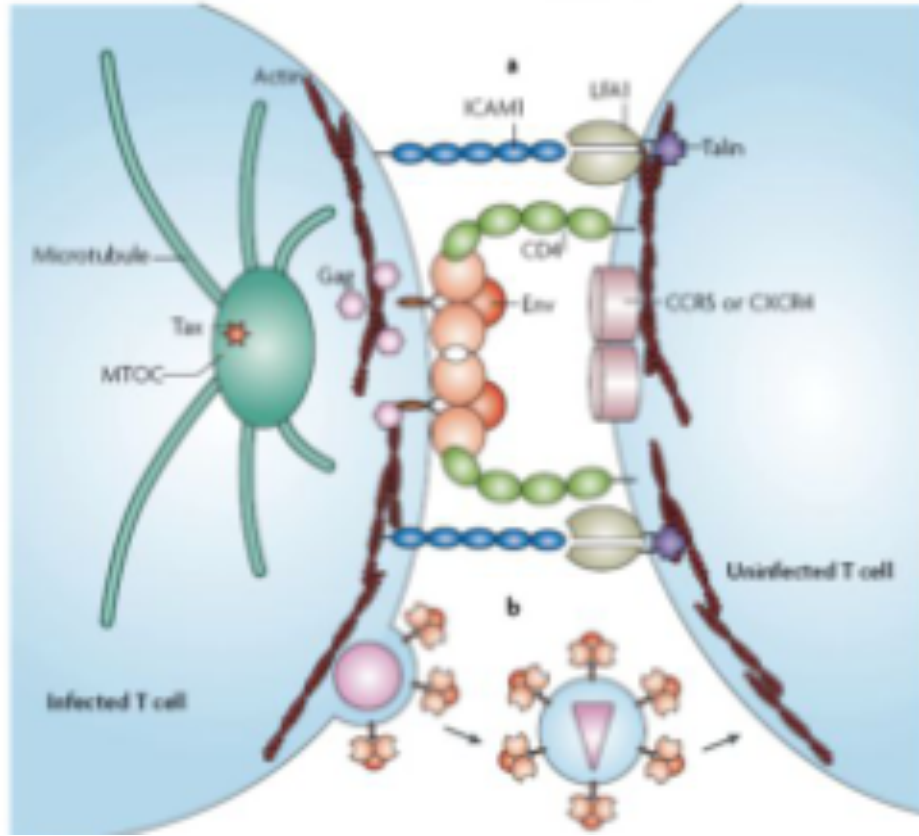
Sinaps oluşumu

- Hücreler arasında füzyon olmaksızın temas sonucunda gerçekleştirilir. **Temas** ile viral ürünler (RNA ve proteinler) enfekte hücreden sağlıklı hücreye geçer.
- Daha çok HIV-1 gibi **retrovirüslerde** görülür



**VIDEO:
Virolojik
sinaps**





- Hücreler arası temasta konak hücreye ait

LFA-1 (lenfosit fonksiyon-ilişkili antijen)

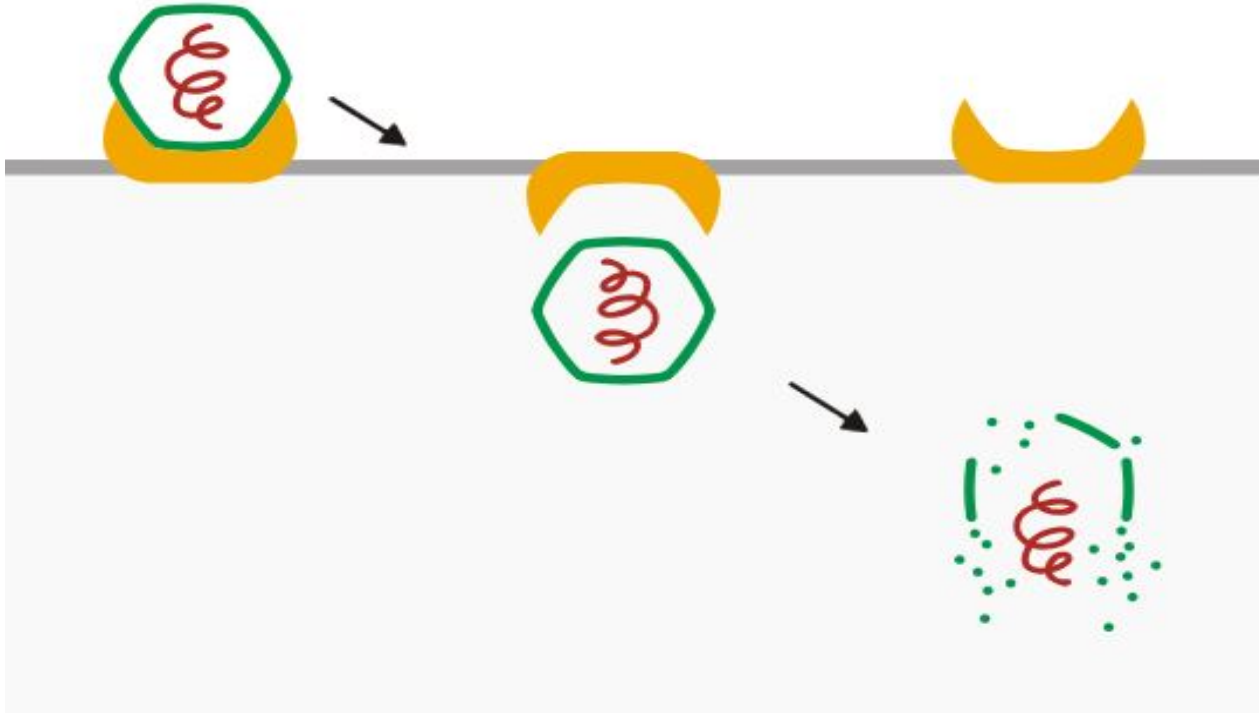
ICAM-1 (hücre içi adezyon molekülü)

gibi hücre düzeyi adezyon molekülleri rol oynar.

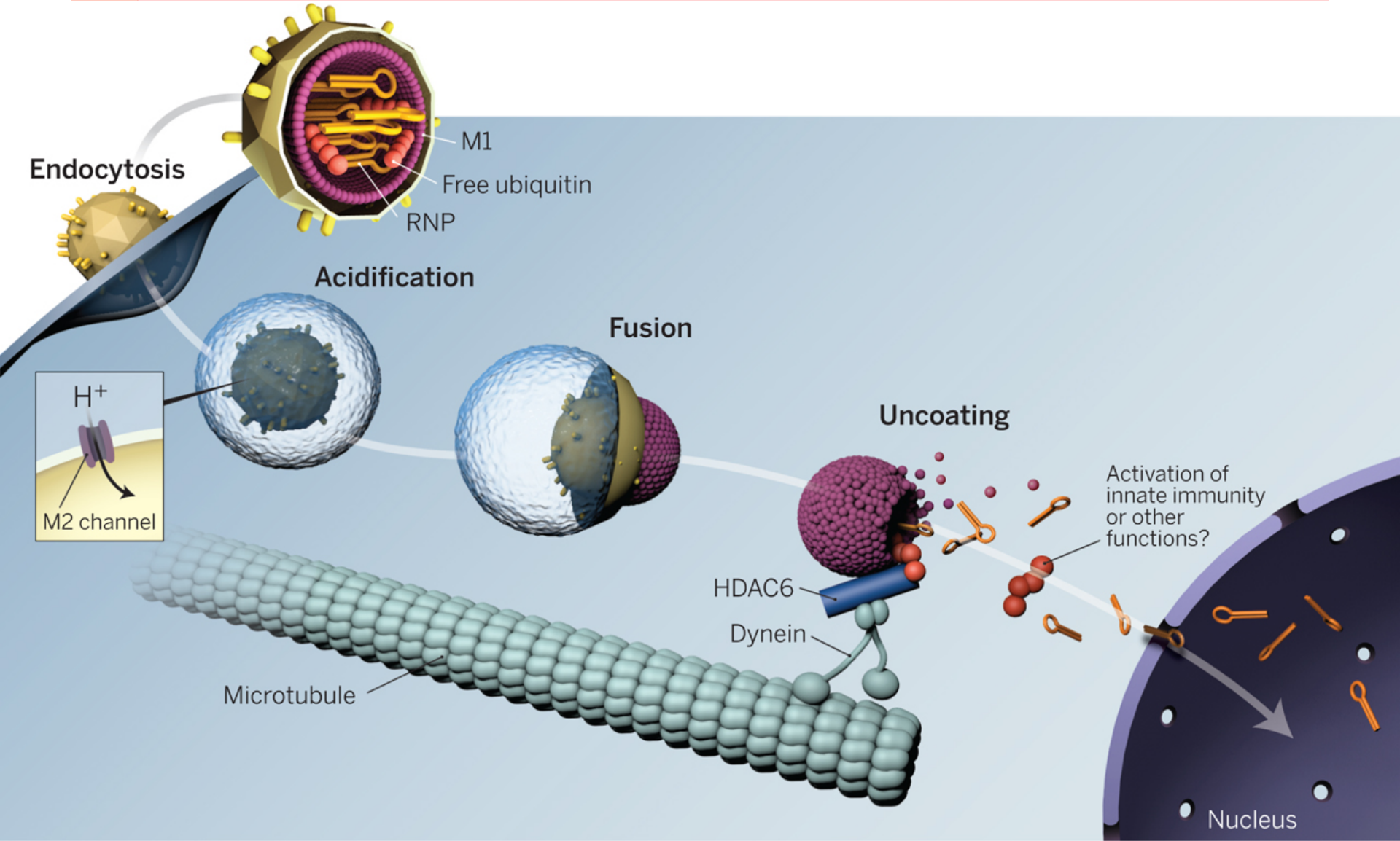
- Temas gerçekleştiğinde enfekte hücredeki **mikrotübül düzenleyici sistem** sinapsa yaklaşarak virüsün geçişini kolaylaştırır.

Translokasyon

- Özellikle bitki virüslerinde gözlemlenir
- Virüs bir bütün halinde doğrudan hücre zarından stoplazmaya alınır.



Kapsidin soyulması



Viral nükleik asitin replike olacağı bölgeye gitmesi için öncelikle kapsid proteinlerinden kurtulması gereklidir.

Soyulma, kapsidin kısmen ya da tamamen ortadan kalkarak viral genomun serbest kalması olayıdır.

Endozom ile giriş yapanlar: Endozom içinde lizozomal enzimler kapsidin parçalanmasını sağlar, daha sonra da viral zarfın yokoluşuyla nükleik asitler sitozole bırakılır.

Doğrudan giriş (Translokasyon): Sitozoldeki proteolitik enzimler

Çift kapsid içeren virüsler (reovirüsler) kapsidlerinden tamamiyle soyulmazlar ve mRNA sentezi kısmen soyulmuş kapsid içerisinde yapılır

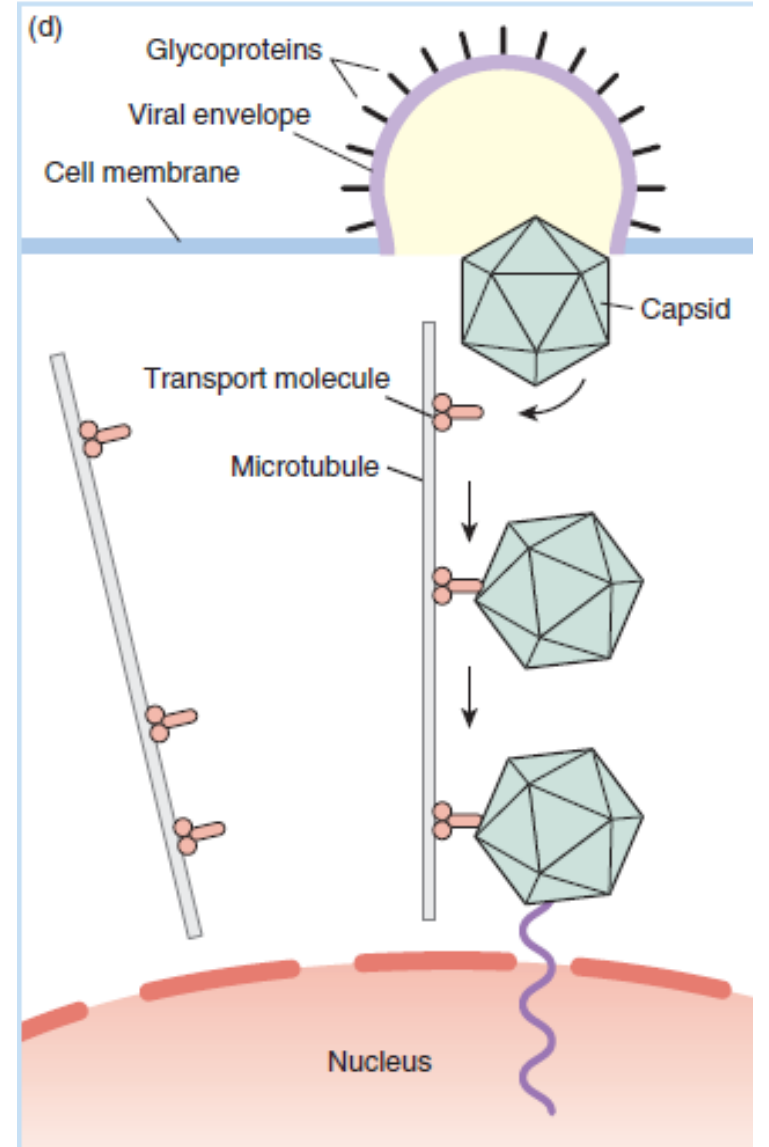


Çekirdekte replike olan DNA virüsleri **hücre iskeletinin transport mekanizmalarını** kullanarak çekirdeğe ulaşır ve çekirdekteki porlardan içeri girmektedirler.

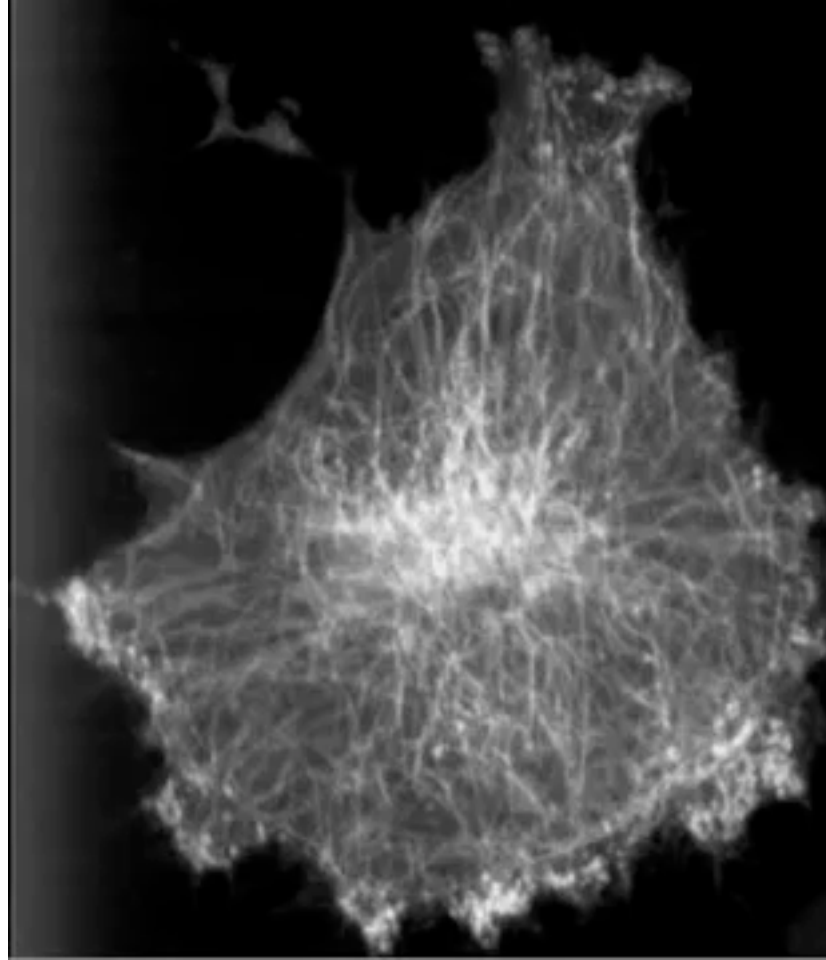
Hücre İskeletinin Transport Elemanları

Mikrotübüller

Dinein ve kinezin gibi motor proteinler

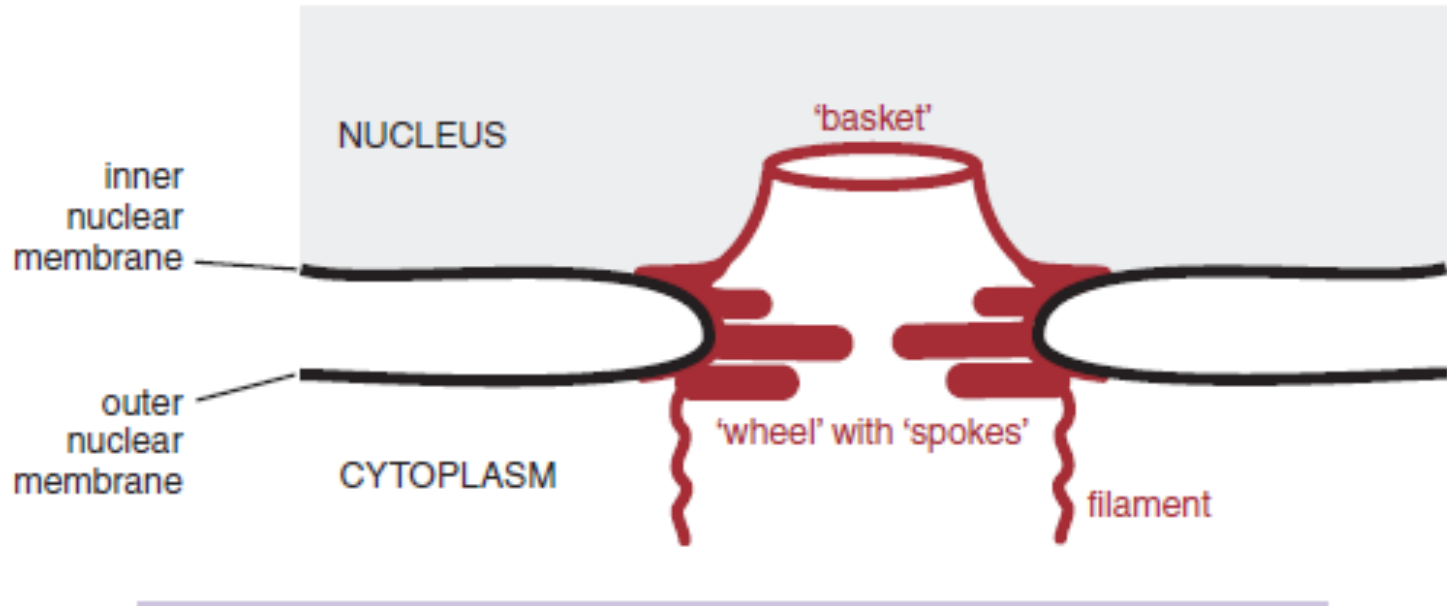


Video: Mikrotübül aracılı virüs hareketi



Bazı virüsler (parvovirüs, polyomavirüs, papillomavirüs) çekirdeğe kapsidleriyle girerken

Bazıları ise kapsidler çekirdeğin hemen önünde parçalanır ve serbest nükleik asitler porlardan geçer



- *Viral biyosentezin gerçekleşeceği hücre bölgesi, virüsün nükleik asit içeriği tarafından belirlenir.*
- *DNA virüsleri DNA larını çekirdekte, proteinlerini ise stoplazmada sentezler çünkü mRNA sentezi için konağın RNA polimerazına ihtiyaç duyar.*
- *Kromozoma entegre olmuş viral DNA'ya **provirüs** adı verilir.*
- ***RNA** virüsleri ise nükleik asitlerini ve viral ürünlerini **stoplazmada** sentezler.*

İstisnai durumlar

- *DNA virüslerinden **poksvirüsleri** replikasyon için çekirdeğe gitmeleri gerekmez çünkü RNA polimeraz gibi enzimler virüs partikülünde bulunurlar.*
- ***Ortomiksovirusler ve retrovirusler** gibi RNA virüslerinde ise replikasyonun bir bölümü hücre çekirdeğinde gerçekleştirilir.*



Erken mRNA ürünleri

- Viral nükleik asitin sentezi başlamadan önce sentezlenen bütün mRNA'lar ve bunlar ürünleri “**erken ürünler**” olarak adlandırılır.
- Erken mRNA ürünleri genellikle **yapısal olmayan** proteinlerdir. Bu proteinler genellikle enzim aktivitesi gösteren ve replikasyonda rol oynayan ürünlerdir.
- DNA virüslerinde mRNA lar modifikasyona uğrar (5' şapka, poli-A kuyruğu)
- Bazı virüslerin erken proteinlerinin hücresel makromolekül sentezi üzerinde baskılayıcı etkileri vardır. Konağın mRNA sentezini azaltır ve kesim (splicing) mekanizmalarını bozar.
- RNA virüslerinin nükleik asit sentezi stoplazmada olduğu için 5' şapka ve 3' kuyruk gibi yapılar içermez fakat IRES (**internal ribozoma giriş bölgesi**) bölgeleri ile ribozoma doğrudan bağlanırlar.



Geç mRNA ürünleri

- *Viral nükleik asitin replikasyonu başladıktan sonra sentezlenen bütün mRNA'lar ve bunlar ürsentezi ünleri “geç ürünler” olarak adlandırılır.*
- *Geç mRNA ürünleri genellikle **yapısal** proteinlerdir. Kapsomer, peplomer... vb*
- *Biyosentez tamamlandıktan sonra viral ürünler replikasyon bölgesinde birikmeye başlar. Hücre çekirdeği ya da stoplazmada biriken viral nükleik asit ve proteinlerin oluşturduğu bölgeler yoğun yapıların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlara **inklüzyon cisimciği** denir. Bu bölgeler bazı virüslerde bazik (nükleik asit yoğunluğundan), bazı virüslerde ise asidik (protein yoğunluğundan) boyalarla boyanabilirler.*



NÜKLEİK ASİT REPLİKASYONU

Replikasyonda görev yapan hücre enzimleri

Cell enzymes

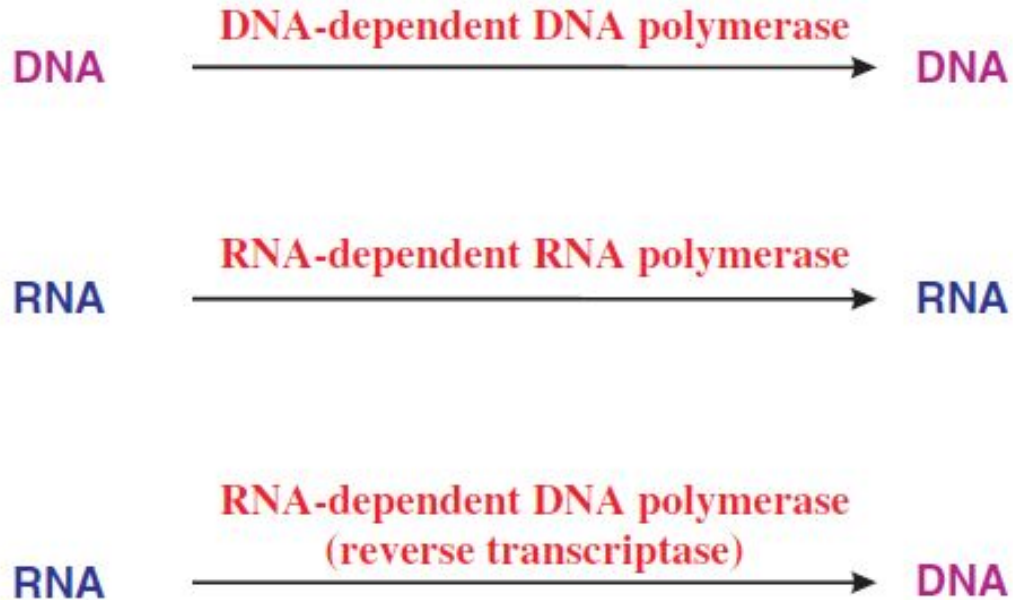
DNA $\xrightarrow{\text{DNA-dependent DNA polymerase}}$ DNA

DNA $\xrightarrow{\text{DNA-dependent RNA polymerase (RNA pol II)}}$ RNA

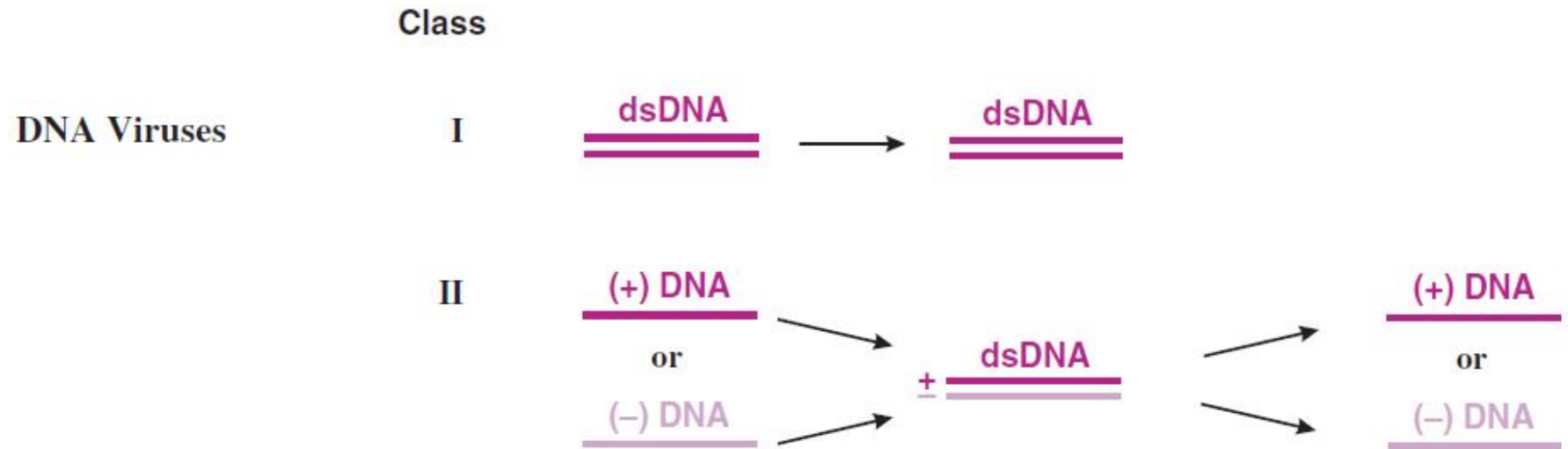
NÜKLEİK ASİT REPLİKASYONU

Replikasyonda görev yapan virüs enzimleri

Virus enzymes

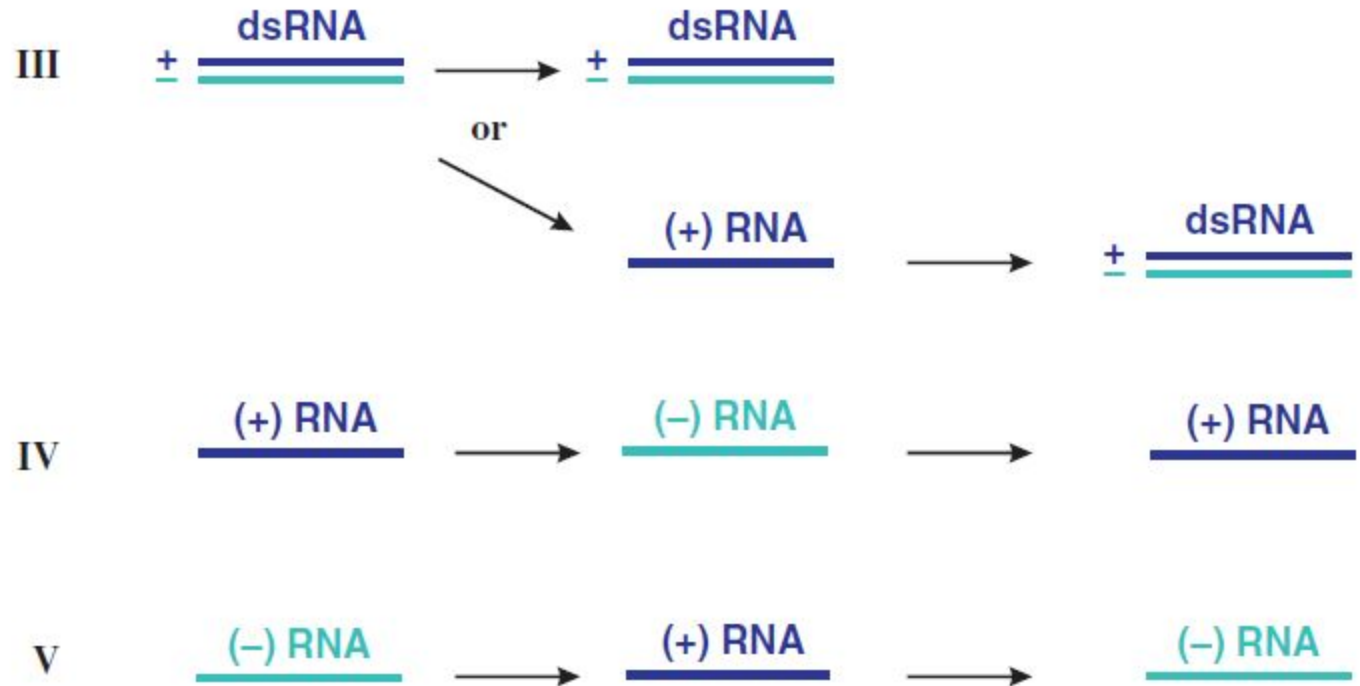


DNA virüslerinde replikasyon



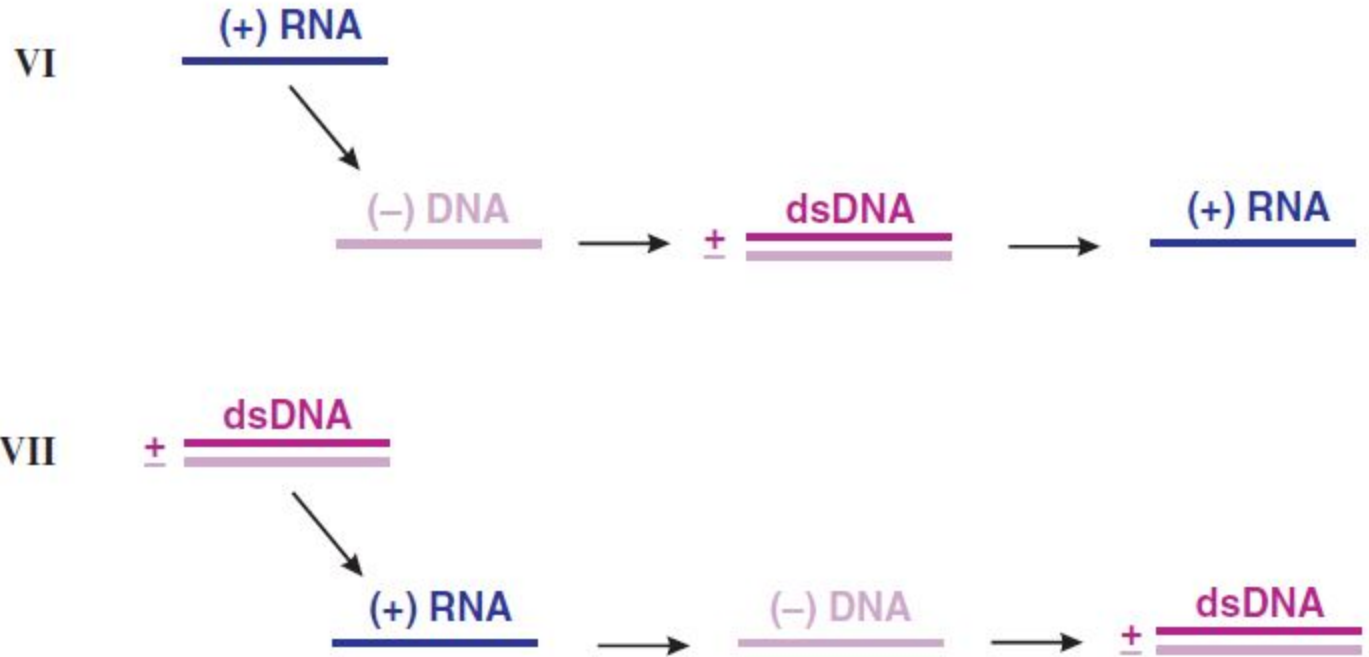
RNA virüslerinde replikasyon

RNA Viruses

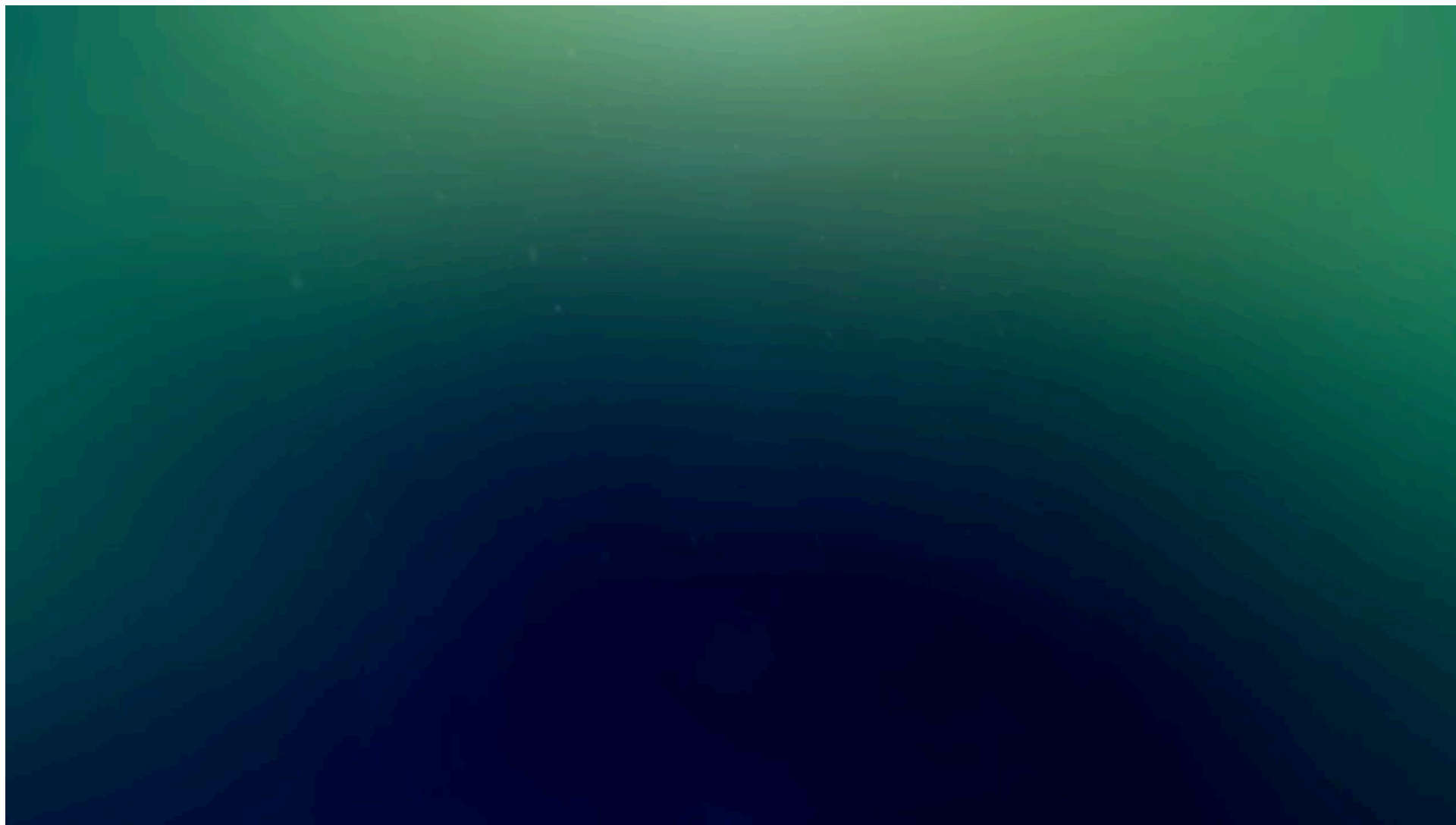


Ters transkripsiyon virüslerinde replikasyon

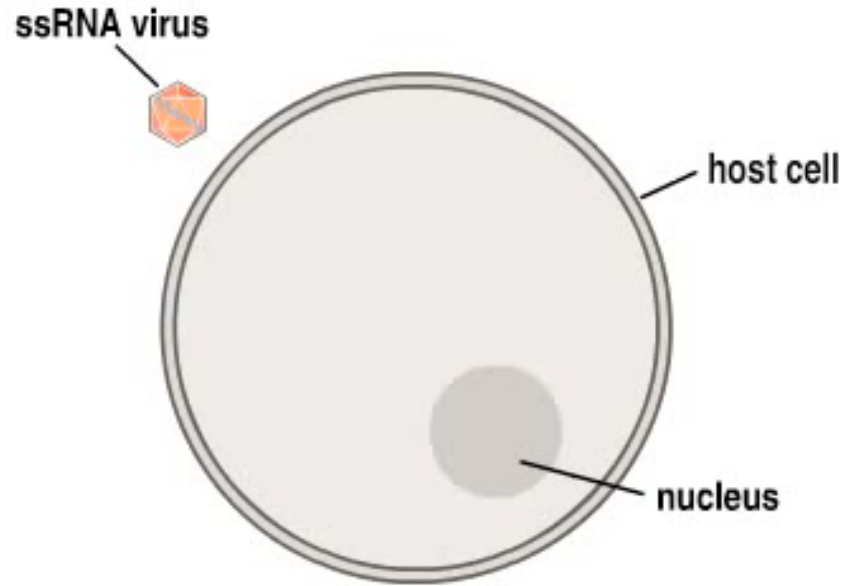
Reverse-Transcribing
Viruses



Video: Herpes simpleks replikasyonu



VIDEO: Tek zincirli negatif polariteli RNA virüs replikasyonu

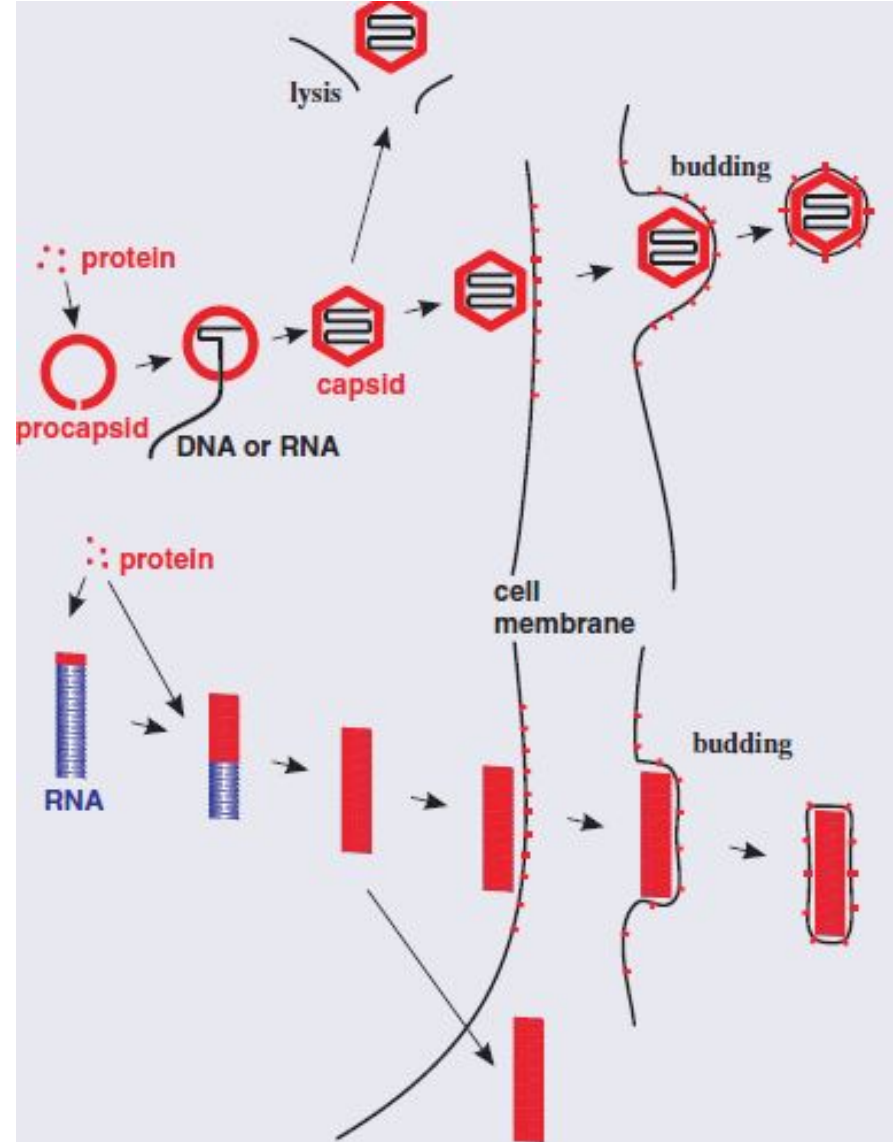


Video: Retrovirüslerin replikasyonu

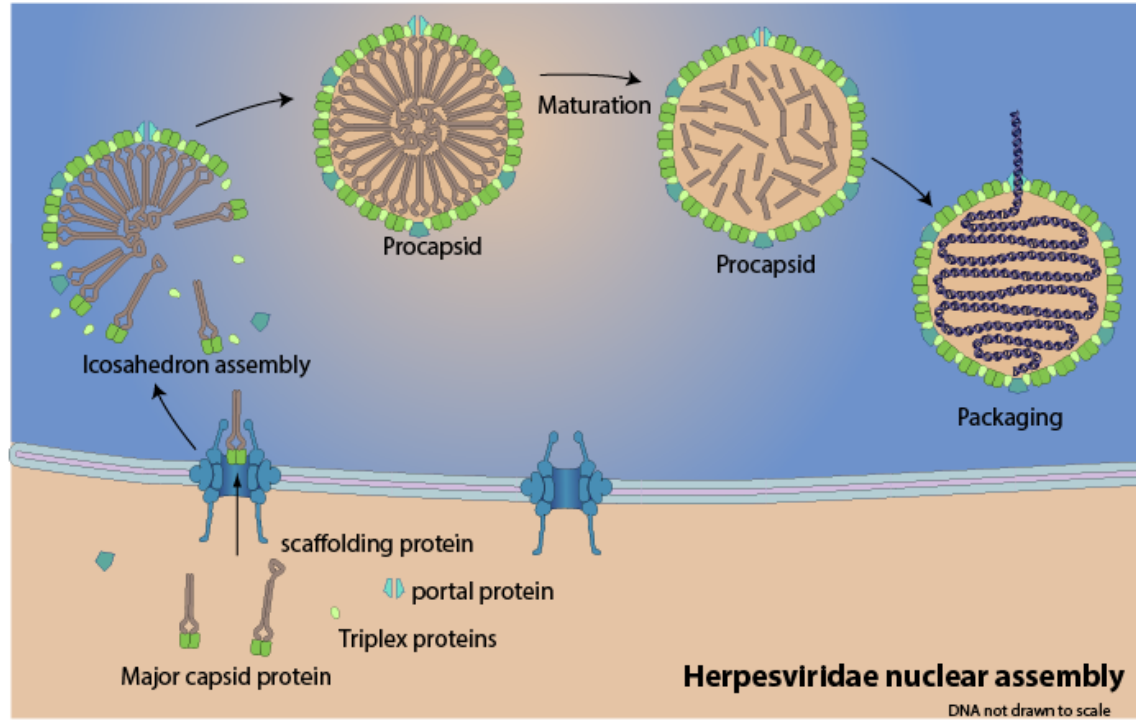


Viral ürünlerin biraraya toplanması

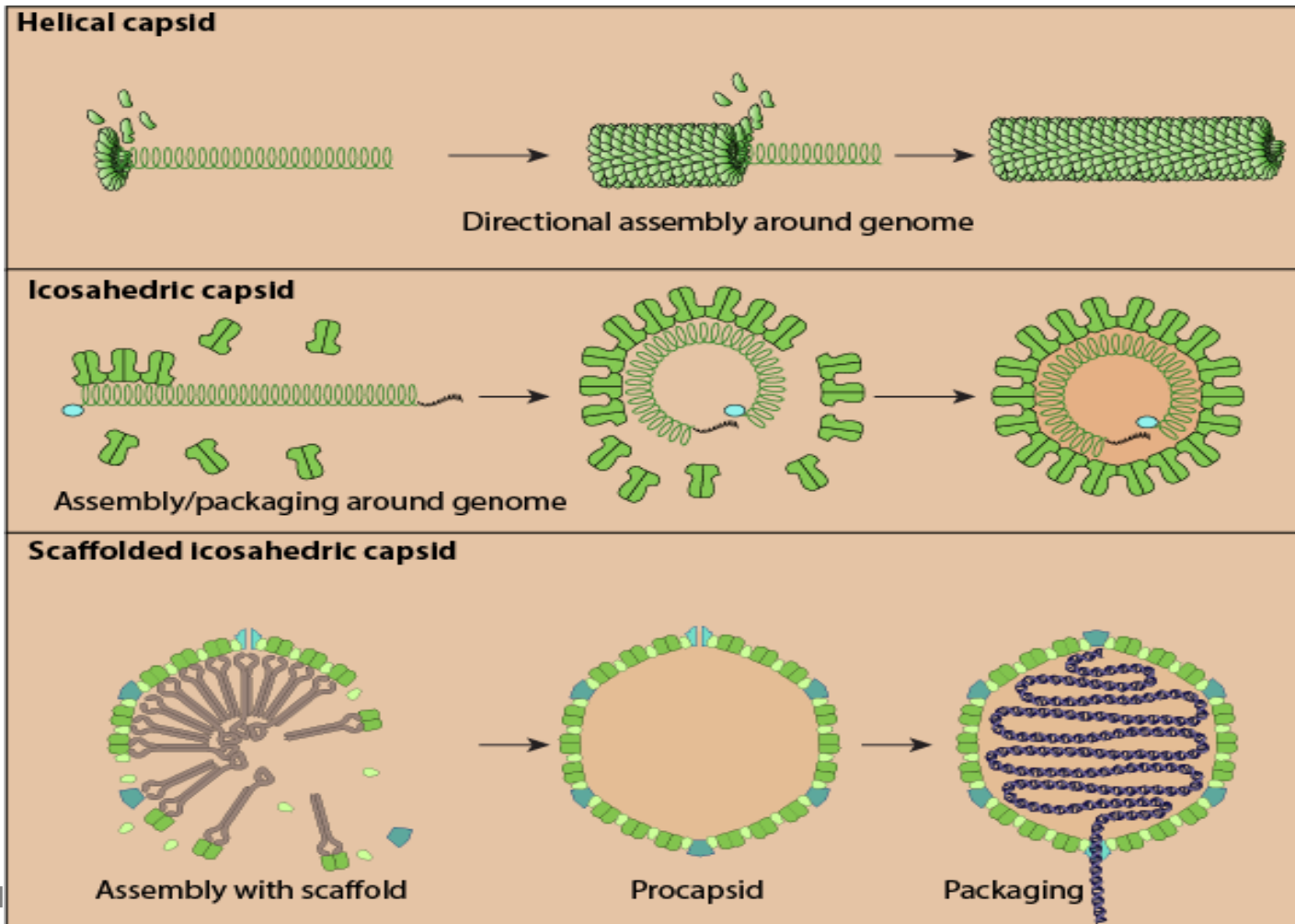
- Viral ürünlerin biraraya gelmesi çıplak virüslerde **nükleokapsid**, zarflı virüslerde ise buna ek olarak **zarf** yapısının oluşmasını kapsar.
- **DNA** virüslerinde stoplazmada sentezlenen proteinler hızla çekirdeğe taşınır ve tüm virüs oluşumu **çekirdekte** olur.
- **RNA** virüslerinde tüm partikül oluşumu **stoplazmada** gerçekleşir.



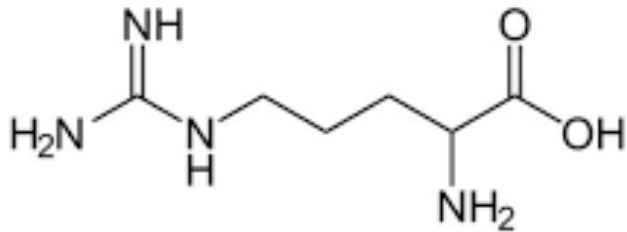
- Kapsidin yapılanması, **kapsomer** ünitelerinin **hidrofobik** ve **elektrostatik** bağlarla bağlanmasıyla oluşur. Bu olay bazı virüslerde **kendiliğinden**
- bazılarında ise proteinlerin ya da nükleik asitlerin kalıp olarak kullanıldıkları **karmaşık bir süreçle** gerçekleştirilir. Bu süreçte önce geçici bir kalıp oluşur. Bu yapılara **prokapsid** denir.



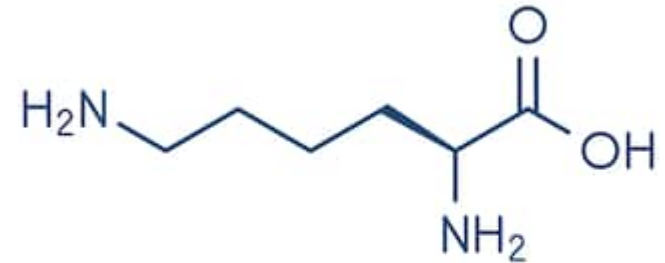
- **İkozahedral** simetrlili virüslarda **önce boş kapsid** oluşturulur daha sonra genom kapsid içine yerleştirilir.
- **Helikal** simetrlili virüslerde ise **kapsid oluşumu ve paketleme** beraber gerçekleştirilir.



- Nükleik asitler negatif yüklü olduğu için genomun kapsid içerisine paketlenmesi sırasında pozitif yüklü moleküllere gereksinim vardır.
- Bazı **DNA** virüslerinde bu görevi, bazik yapılı ve **arjinince** zengin özyapı proteinleri gerçekleştirirken
- Bazı **RNA** virüslerinde **arjinin ve lizince** zengin olanlar rol oynar.



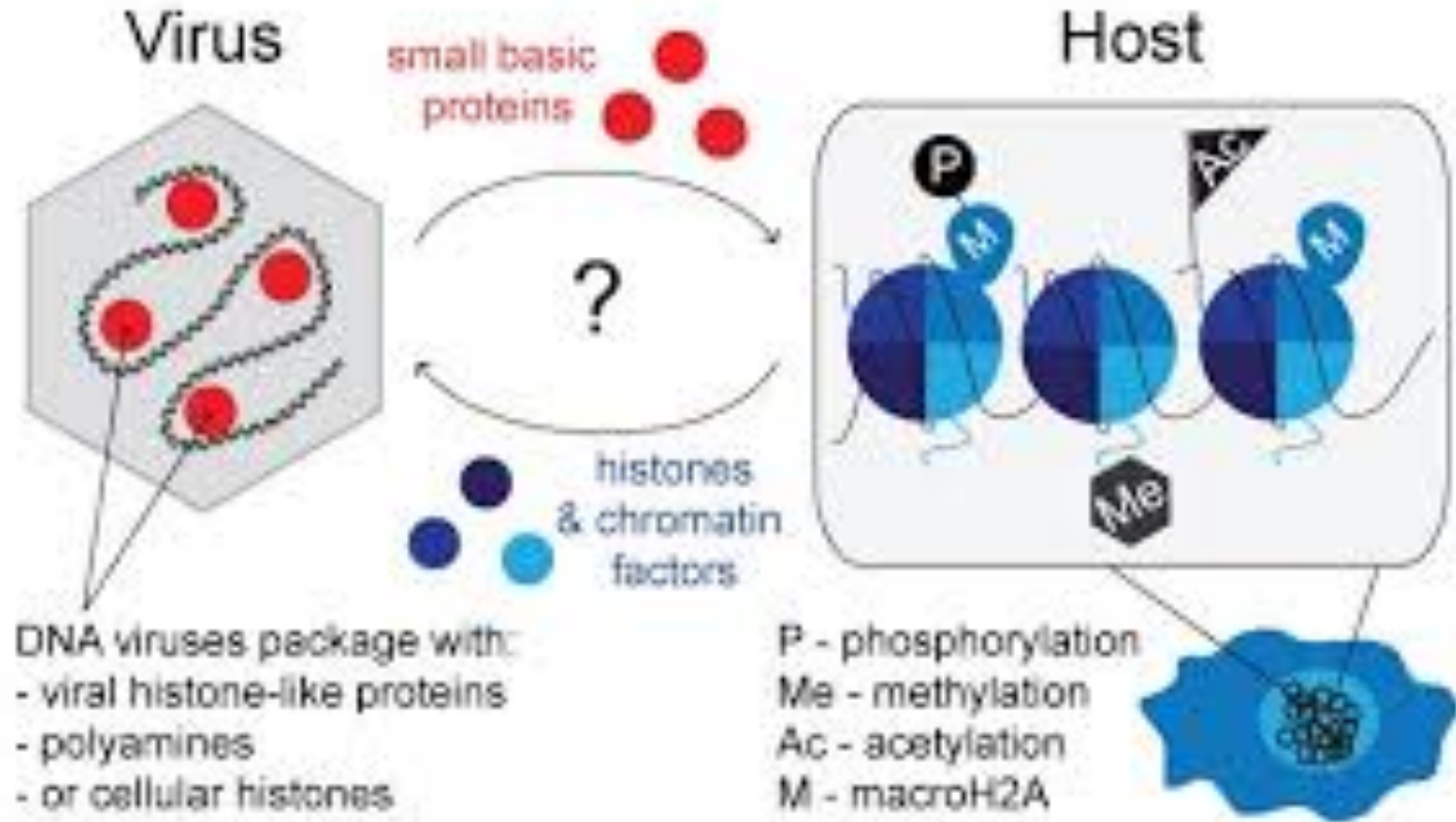
Arginine



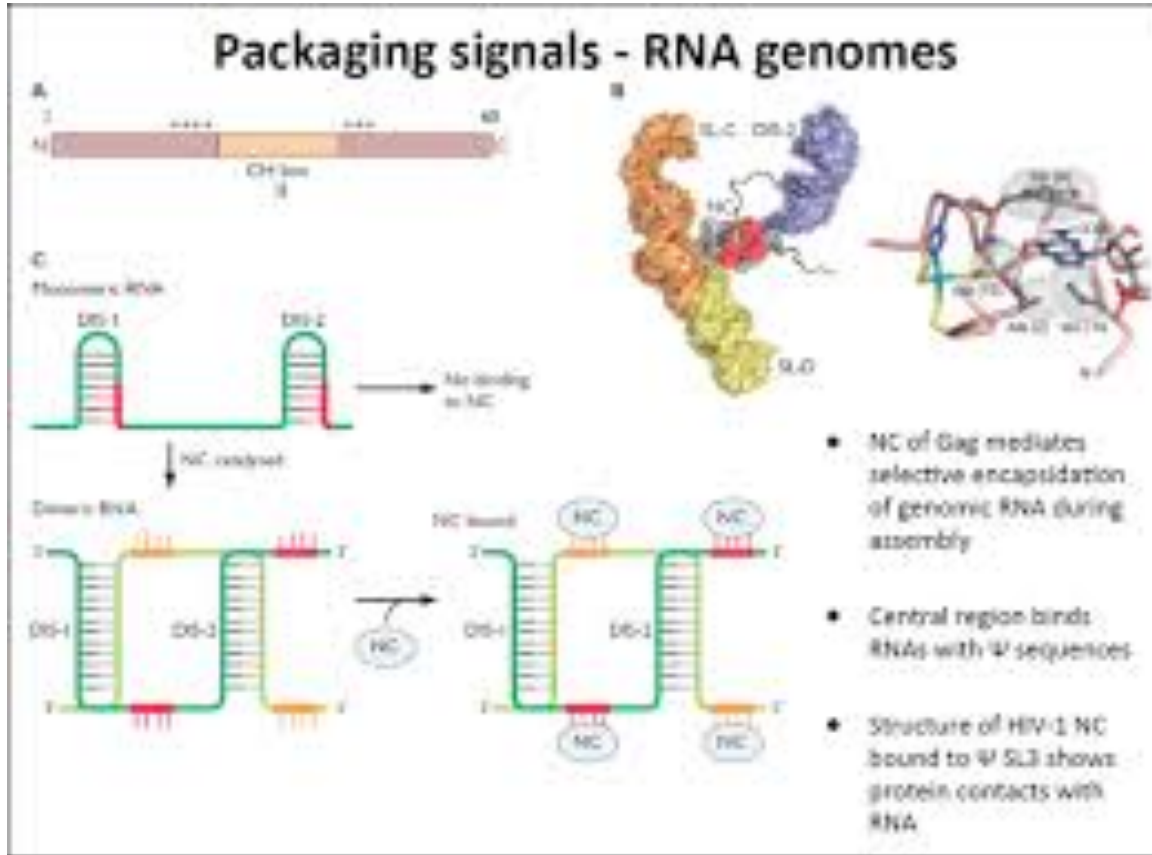
lysine

shutterstock.com • 715355755

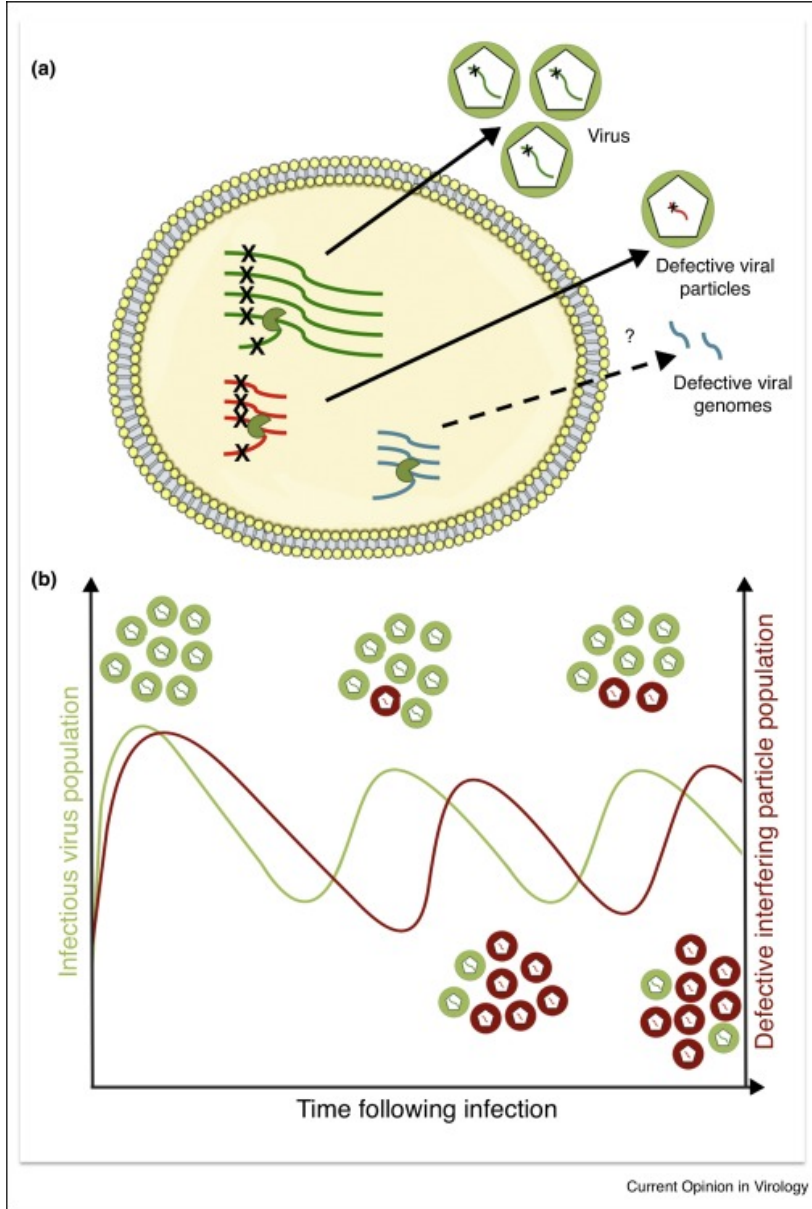
- Çift zincirli DNA virüsleri paketleme için genellikle **histon benzeri** molekülleri kullanırlar. Bu yapılar virüse ait olabileceği gibi (adenovirüsler), hücden de alınabilir (polyomavirüsler)



- Paketleme sırasında bir çok **virüsün genomunda enkapsidasyon sinyalleri** bulunmaktadır.
- Parçalı genoma sahip virüslerde genel görüşe göre DNA nın her bir segmentinin 3' ve 5' uçlarında özgün paketleme sinyalleri bulunmaktadır.



Virüs replikasyonu sırasında sentezlenen viral ürünler (nükleik asit ve proteinler) de, hücrenin parçalanması ile ortama salınırlar ve çözünür antijen olarak adlandırılır.

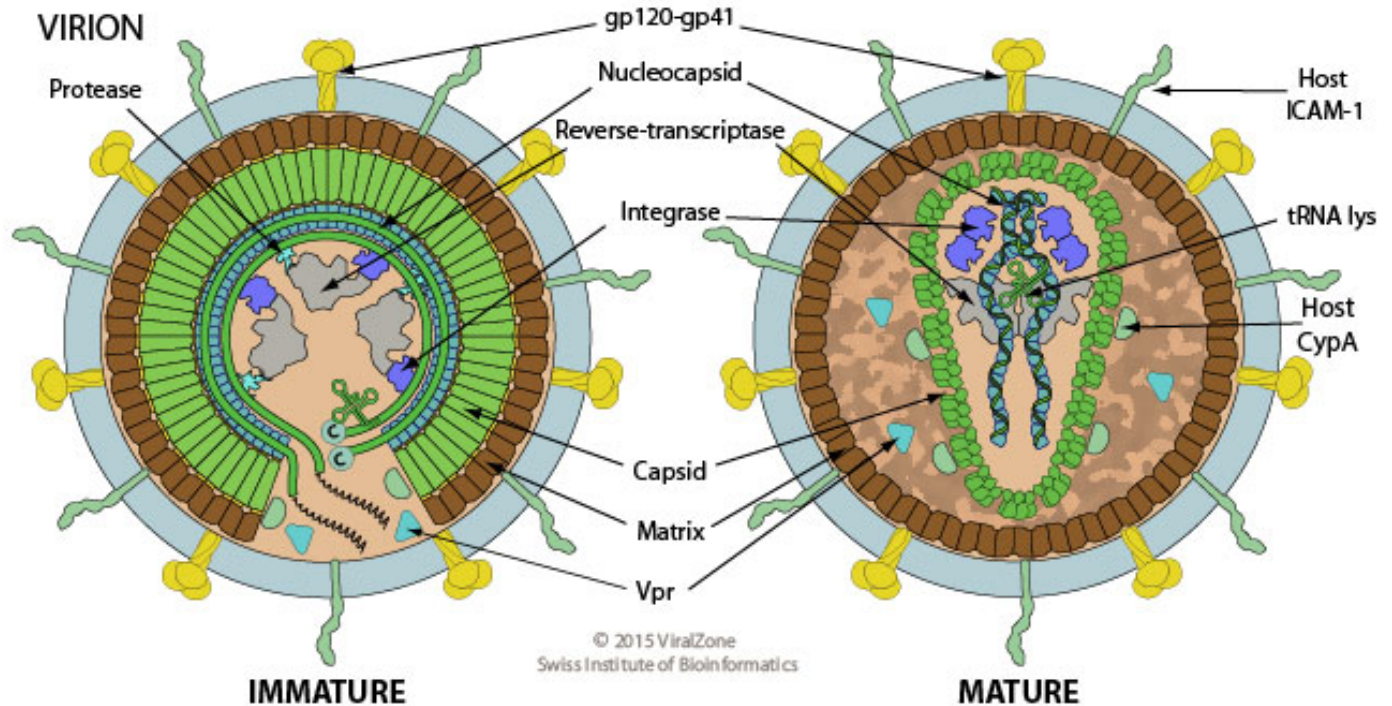


- Virüsler, özellikle biraraya gelme aşamasında oldukça sık hata yaptıkları için , hücredeki döngüleri sırasında çok sayıda enfeksiyöz olmayan **defektif** viral partiküller oluştururlar.

- Hepatit B
- Çok sayıda içi boş viral partiküller salınır

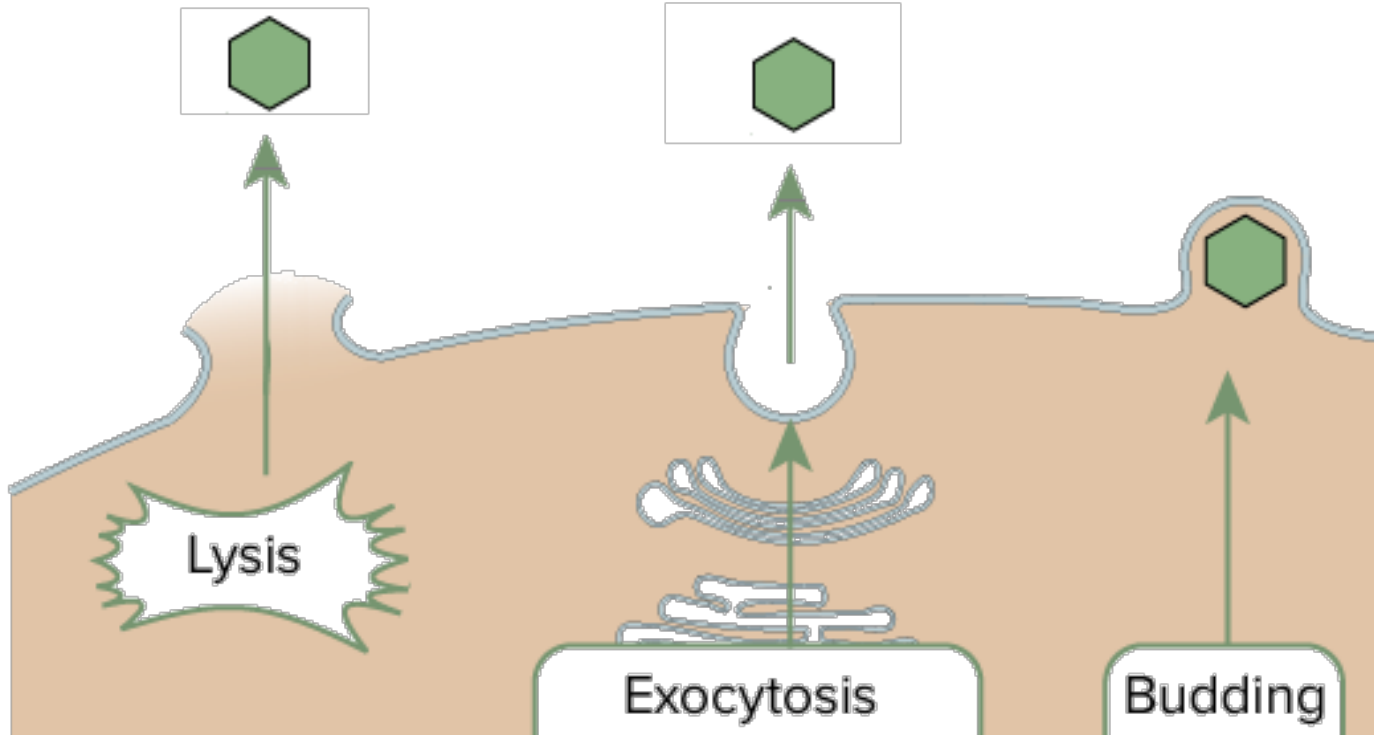
Olgunlaşma

- Bazı virüslerde biraraya gelme ve olgunlaşma ayırt edilmezken bazılarında sırayla meydana gelir
- Bazılarında ise ilk oluşan partiküller enfektif değildir.
- Virüsün tomurcuklanması sırasında viral proteaz enzimi büyük bir polipeptid olarak sentezlenen proteini keserek fonksiyonel birkaç proteine ayrıştırır. Virüs ancak bu ayrışmadan sonra enfektif yeteneğe sahip olur.



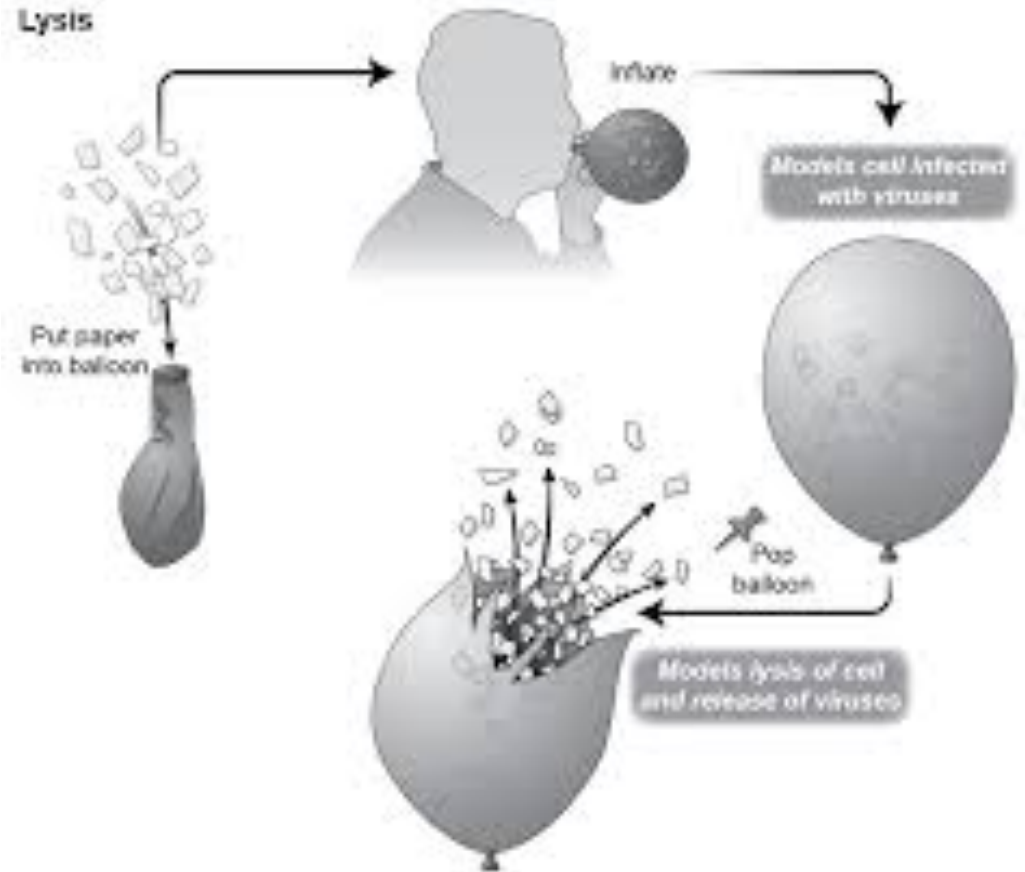
Salınım

- *Hücre lizisi*
- *Tomurcuklanma ve ekzositoz*
- *Aktin kuyrukları ile dışarı itilme*



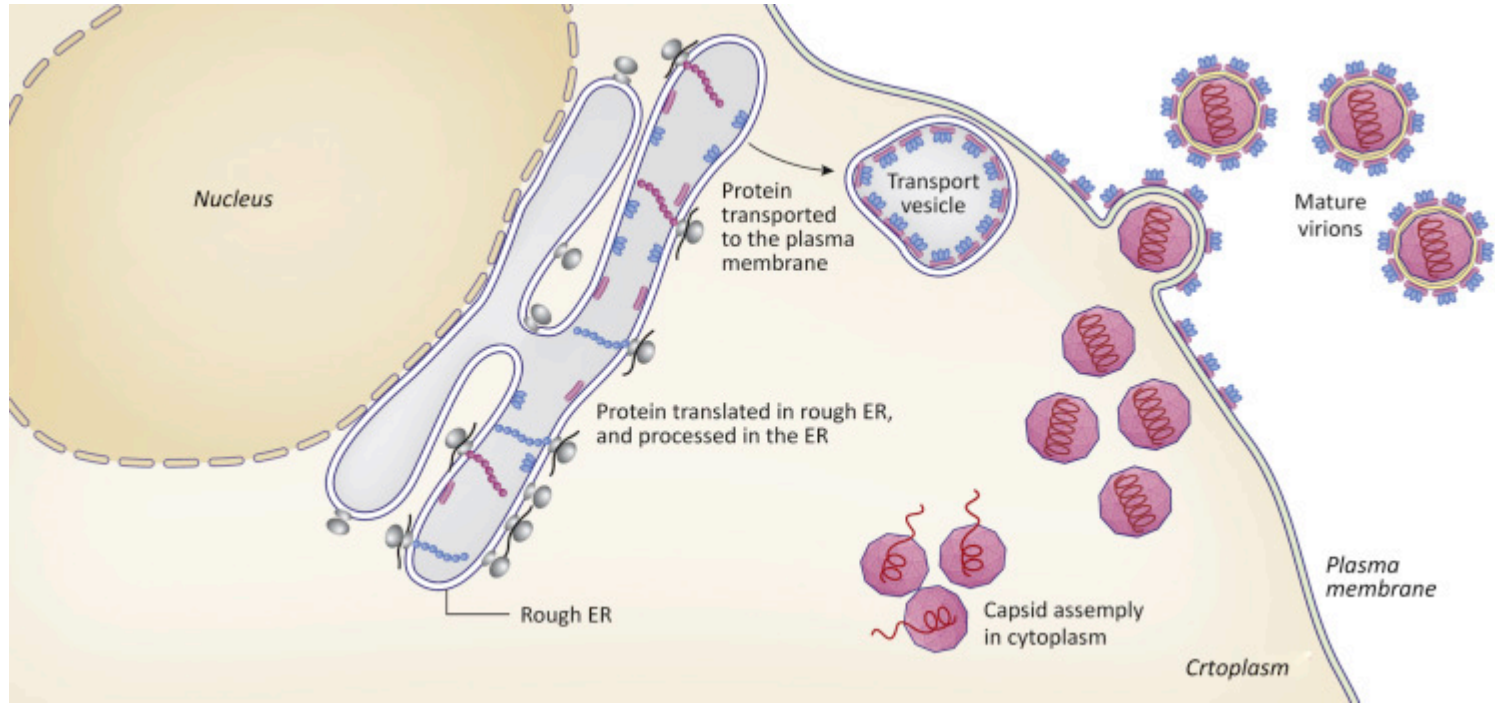
Hücre lizizi

- Çıplak virüsler hücrenin erimesi yada patlamasına yol açarak hücreden dışarı çıkar.

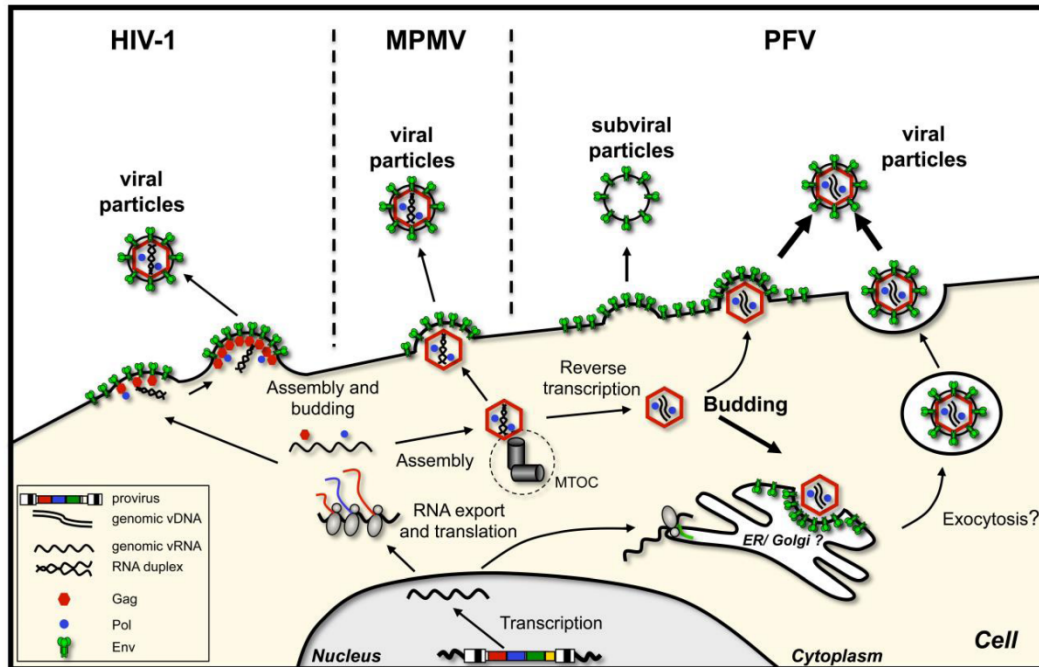


• *Tomurcuklanma ve ekzositoz*

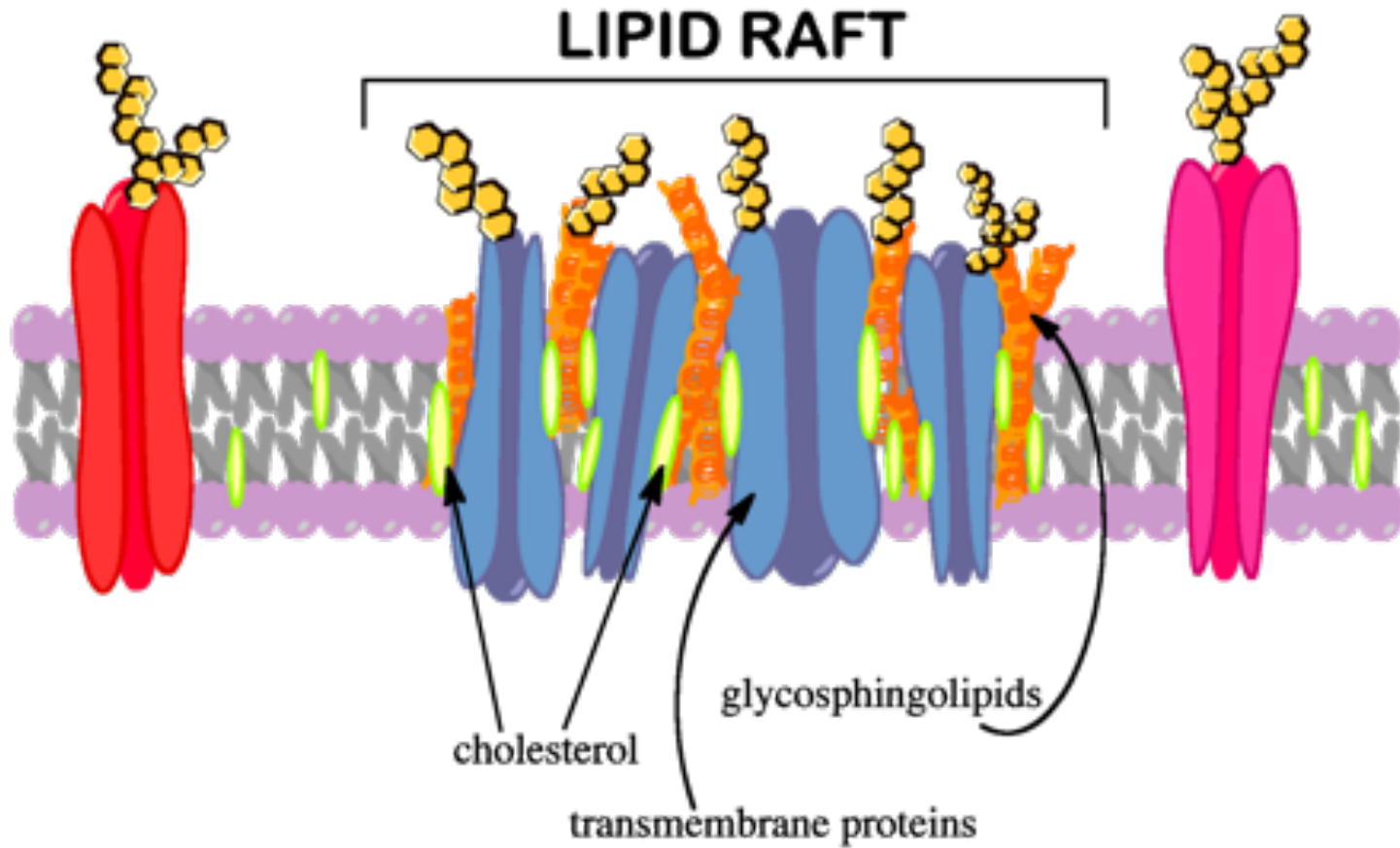
- Zarflı virüsler
- Membran yapısında kılıf almadan önce sentezledikleri peplomerleri membrana birleştirirler ve kendilerine özgü bir antijenik yapı kazandırırılar.



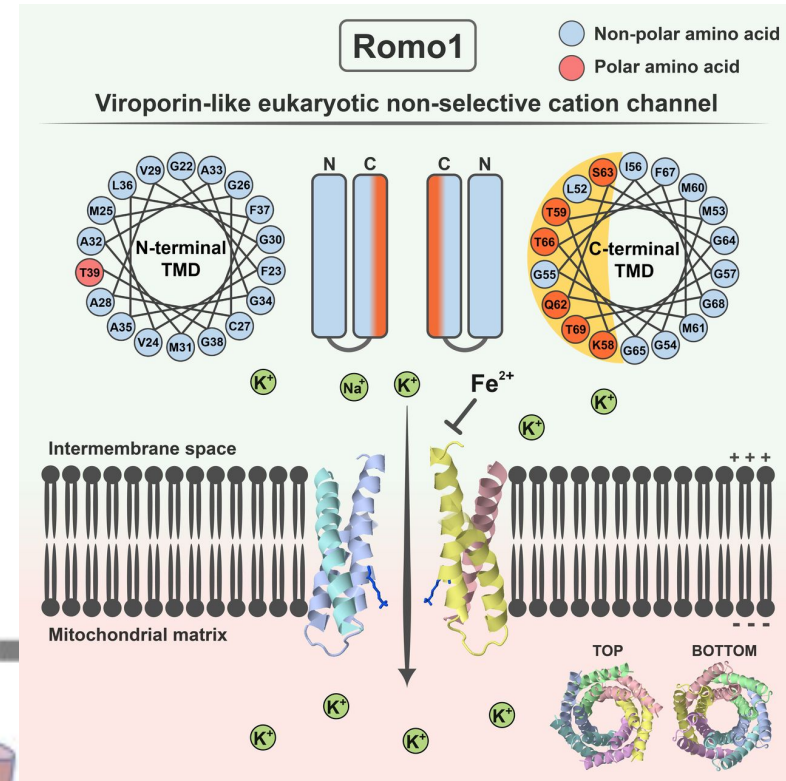
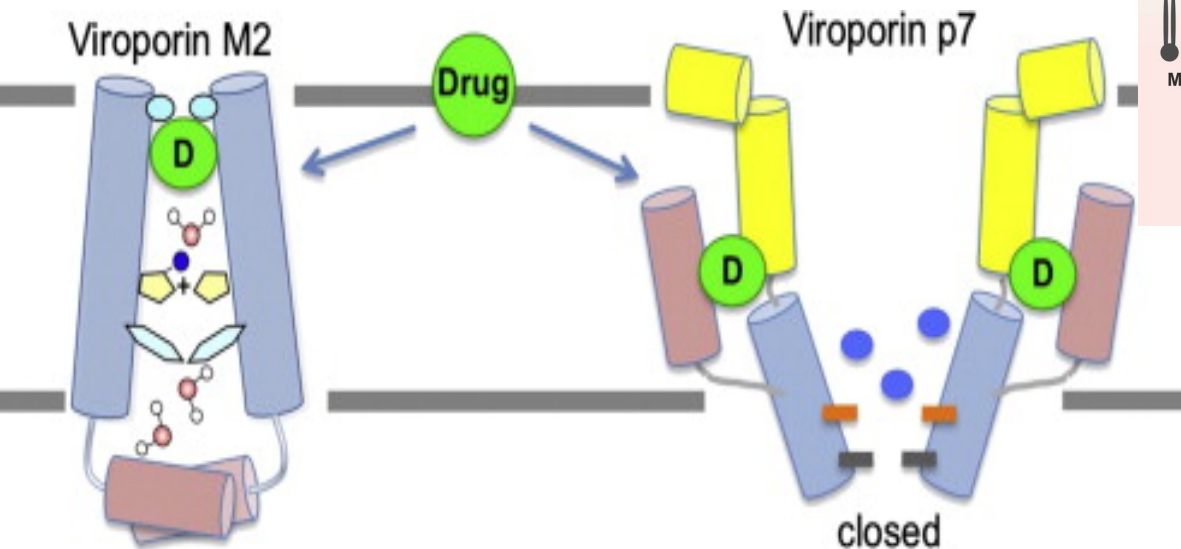
- Zarflı virüslerin birçoğu stoplazma zarından tomurcuklanırlar.
- Tomurcuklanma, virüsün çoğunlukla kapsid nadirende zarf proteinleri tarafından tetiklenen ve hücresel faktörlerin yardımıyla gerçekleşen bir olaydır.
- Çekirdek, ER ve golgiden tomurcuklanan virüsler ekzositoz ile hücre dışına çıkarlar.



- Virüslerin tomurcuklanma ve hücre dışına çıkışı sürecinde kolesterol ve sfingolipitlerce zengin **raft** olarak adlandırılan özel hareketli yapılar rol oynar. Bu raftlar endositoz ve sinyal iletimini yönlendirir. Virüsün hücreden salınımını kolaylaştırır.

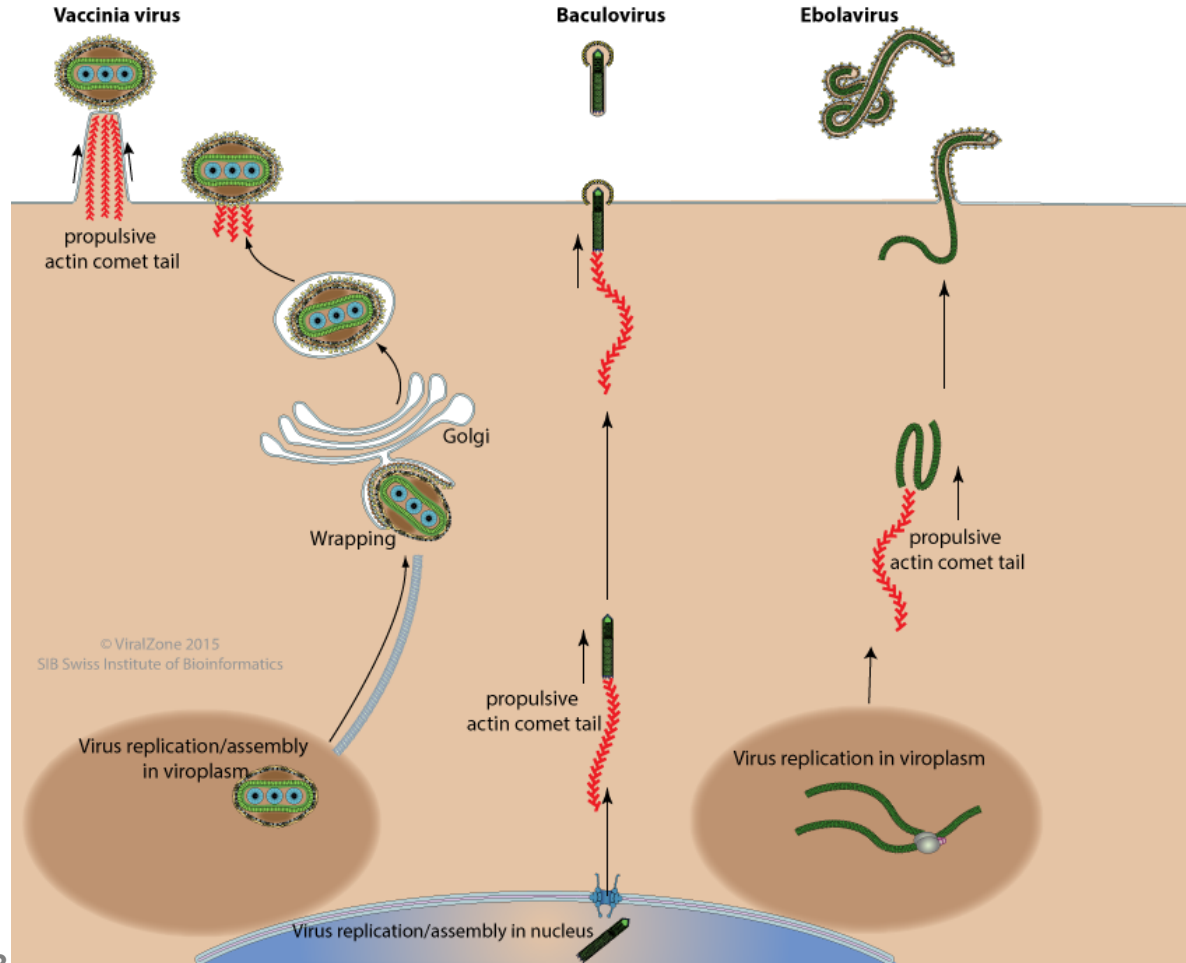


- Virüsün hücreden salınımını kolaylaştıran bir diğer etmen ise **vivoporinlerdir.**
- **60-120 amino asitlik peptitlerdir.**
- **HIV**
- **INFLUENZA**



Aktin kuyrukları ile dışarı itilme

Bazı durumlarda özellikle golgiden tomurcuklanarak zarflanan virüsler hücre membranına bağlı kalabilmektedir. Bundan dolayı böyle durumlarda bu virüs partikülleri aktin fibrillerle dışarı itilirler



Video: Aktin kuyruklarla dışarı itilme

