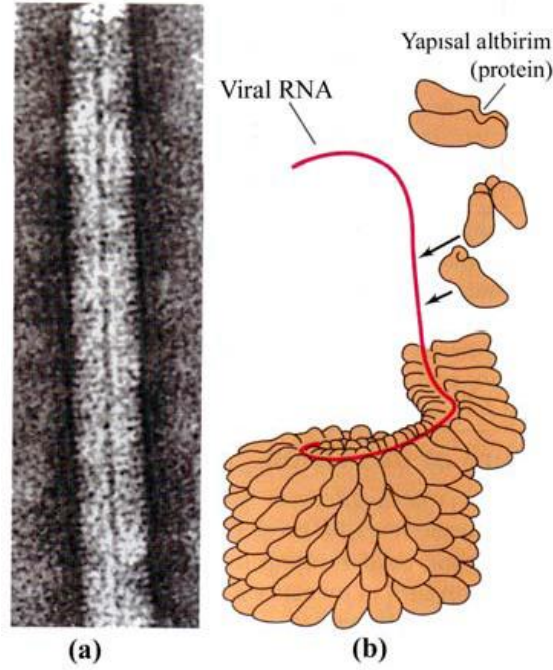

VİRÜSLER, Viroidler ve Prionlar

Sınıflandırma sistemlerinin hiç birisi hüresiz mikroorganizmalarla ilgilenmemekte ve bu nedenle viroidler, pirionlar ve virüsler ise cansız varlıklar olarak kabul edilmektedirler. Bunların üremeleri konukçu organizmalara bağımlı olması nedeniyle; viroidler, pirionlar ve virüsler konukçularıyla birlikte incelenmektedirler.

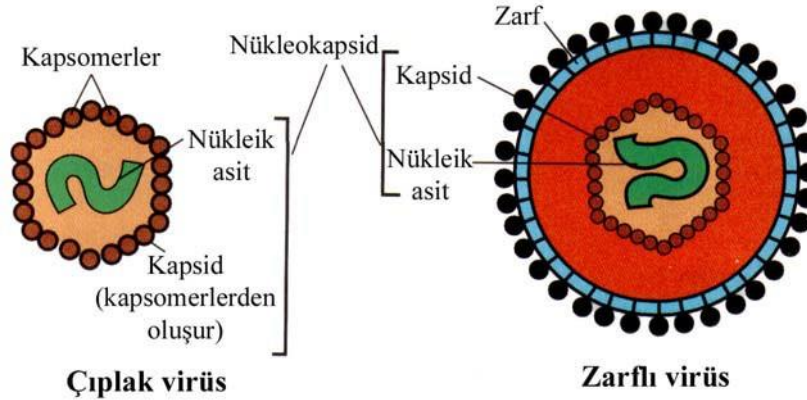
Virüsler

Latince virüs, yılan zehiri gibi zehirli oluşum anlamında kullanılan bir sözcüktür. Ancak bu sözcük günümüzde, DNA veya RNA genomlarına sahip enfektif ajanlar için kullanılmaktadır. Virüsler, genel olarak bağımsız bir metabolizmaya sahip olmamaları nedeni ile bazı otoriteler tarafından cansız olarak kabul edilmekte ve bu nedenle **virüs partikülü** olarak da adlandırılmaktadırlar. Yine bu nedenledir ki, canlılar alaeminde belli bir sınıflandırma içinde yer almadıklarından, diğer canlılar için geçerli olan binominal (cins ve tür düzeyinde) isimlendirme virüsler için kullanılmamaktadır.

Virüs partikülleri (virion), büyüklük ve şekil olarak oldukça geniş farklılıklar göstermektedirler. Virüsler, hücelere oranla çok daha küçük boyutlarda olup, büyüklükleri genellikle 0,02-0,3 µm arasındadır. En büyük virüslerden birisi olan smallpox (çiçek) virüsünün çapı, yaklaşık 200 nm iken en küçük virüslerden birisi olan poliovirüsün çapı ise sadece 28 nm'dir. Virüsler, temel olarak iki komponentten meydana gelir: bir nükleik asit ve bu nükleik asiti saran kapsid. Virionların nükleik asitleri her zaman kapsid olarak adlandırılan ve proteinlerden meydana gelen bir kılıf tarafından sarılır. **Kılıf**, **kabuk** ve **kapsid** terimleri ise viral nükleik asidi saran dış katman için kullanılan terimlerdir. Protein kılıf, her zaman **yapısal alt-birimler** olarak adlandırılan ve çok özel ve oldukça tekrarlamalı yapı gösteren protein moleküllerinden meydana gelir (Şekil). Nükleik asit ve bu nükleik asidin paketleniği proteinin oluşturduğu kompleks yapıya ise **nükleokapsid** denir. Genellikle virüs yapısı, sadece virüs partikülünün toplam yapısı olarak tanımlansa da virüslerin çoğu, çok daha kompleks bir yapıya sahiptirler. Bu virüsler ise **zarflı virüsler** olarak bilinmektedir ve nükleokapsid, bir membran içerisine alınmıştır (Şekil). (Membran içermeyen virüsler ise bazen **çıplak virüsler** olarak da adlandırılmaktadırlar). Virüs membranları genellikle konak hücrenin sitoplazmik veya nüklear membranından oluşan bir yapıya da sahiptirler. Bazı durumlarda ise viral zarfın yapısına virüs proteinleri de katılmaktadır. Virion içerisinde ise çoğunlukla bir veya birkaç tane virüs-spesifik enzimler bulunmaktadır. Bu tip enzimler ise çoğunlukla virüsün konak hücreyi infekte etmesinde ve viral genomun replikasyonunda rol alırlar.

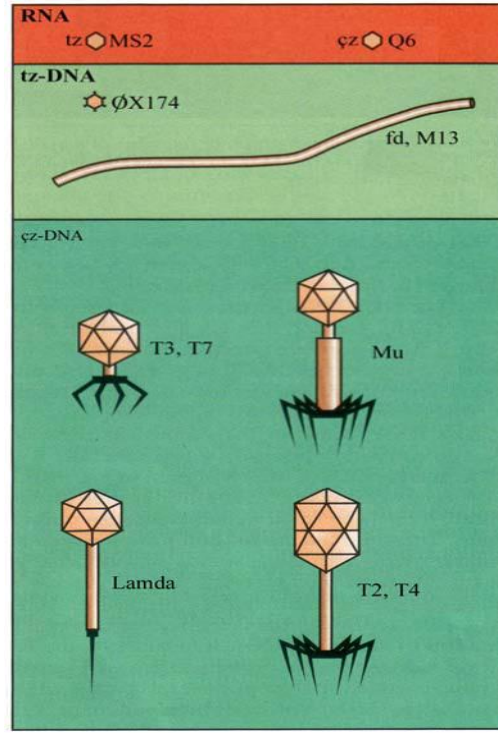


Şekil: Basit bir virüs olan tütün mozaik virüsünde (TMV) viral nükleik asit ile kılıf proteinleri arasındaki düzenlemenin bir örneği. **(a)** Virüs partikülünün bir kısmının yüksek çözünürlükteki elektron mikroskobu görüntüsü. **(b)** TMV'nün protein ve nükleik asidinin birleştirilmesi. Viral RNA'nın protein kılıf tarafından sarılan helikal yapıda olduğu farz edilir. Virüs partikülünün merkezi ise oyuktur.



Şekil: Virüs partiküllerinin temel iki tipi olan çıplak ve zarflı virüslerin yapısal olarak karşılaştırması.

Genetik materyal olarak tek çeşit nükleik asit (DNA yada RNA) molekülünden ibaret olan virüsleri, değişik özelliklerine (biçim, konak organizma grubu, serolojik özellikleri, nükleik asit çeşidi v.s) göre sınıflandırmak olasıdır. Virüsler, infekte ettikleri konak türüne göre de sınıflandırılmaktadırlar. Böylece virüsler hayvan, bitki ve bakteri virüsleri olarak 3 sınıfa ayrılmaktadırlar. Bakteriyel virüsler, genellikle **bakteriyofaj** ya da kısaca **faj** (Şekil) olarak da adlandırılmakta olup, moleküler biyoloji ve virüslerin çoğalma genetiğinin çalışılmasında da model sistemler olarak kullanılmaktadırlar. Virüslerin, AIDS ve çiçek gibi salgınlara neden olmasından dolayı, her zaman çok tehlikeli oldukları yönündeki düşünceler ise istisnai durumların genelleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Virüslerin çoğunun meydana getirdiği enfeksiyonlar, ya çok ılımlı hastalıklar şeklindedir yada semptomları belirsizdir. Çünkü, virüslerin meydana getirdiği patojenitenin virulansının düşük olması, hem bu virüslerin konakçılarının hayatta kalmasını sağlamakta hem de konakçıların ayakta kalması ile virüsler kendi çoğalmalarını garanti altına almaktadırlar.

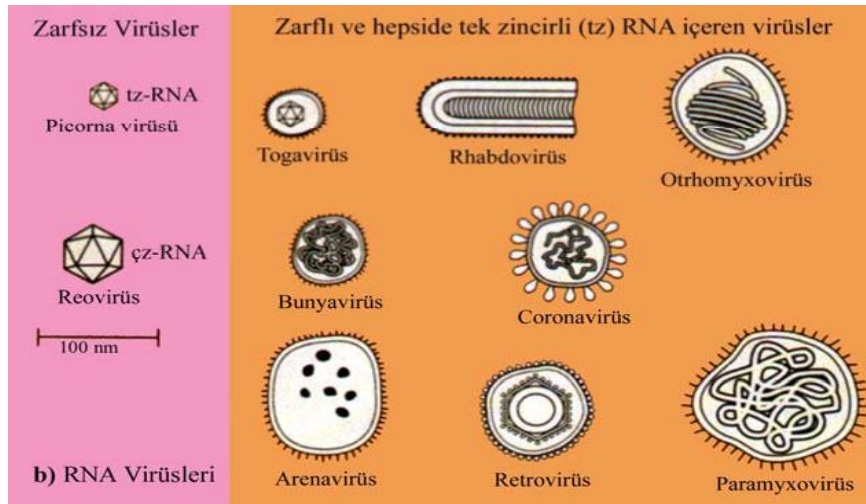
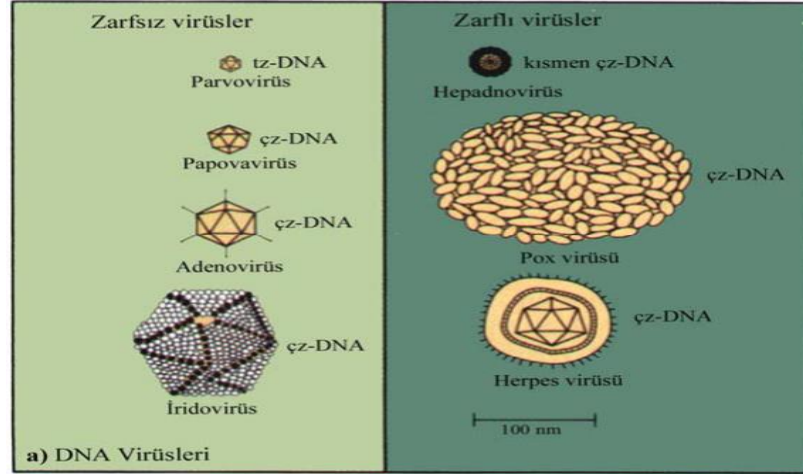


Şekil: Başlıca bakteriyal virüs tiplerinin şematik yapıları.

Genetik açıdan yapılacak bir sınıflandırmaya göre virüsler, DNA yada RNA içeren genetik elementler olup, kendi replikasyonlarını ve hücreden hücreye transferlerini kontrol edebilmektedirler. Viral genomlar, aynı zamanda kromozom olarak da adlandırılmaktadırlar. Hem dairesel, hem de lineer olan viral kromozomların varlığı bilinmektedir. Virüsler, kendi replikasyonlarını hücresel kromozomlardan bağımsız olarak gerçekleştirebildikleri halde, hücrenin kendisinden bağımsız olarak gerçekleştiremezler. Virüsler, replikasyonlarını gerçekleştirebilmek için mutlaka içinde bulundukları konak hücrenin yardımını almak zorundadırlar, bu nedenle bakterilere benzemezler. Virüslerin replikasyonunda ise yeni nükleokapsidlerin oluşturulması için nükleik asitlerin ve bunları saran kapsidlerin sentezlenmesi gerekmektedir.

Hücrelerin genetik materyali, çift-sarmallı DNA moleküllerinden oluşmaktadır. Buna rağmen, virüslerin genetik materyalleri ise DNA veya RNA moleküllerinden oluşabildiği gibi bu kalıtım materyalleri, tek veya çift-zincirli olabilmektedir. Virüsler, bazen içermiş oldukları genetik materyalin DNA yada RNA olmasına bağlı olarak iki gruba ayrılmakta ve bu genetik moleküllerden sadece birisine bulundurmaktadırlar (Şekil). Fakat buna ilaveten, genetik materyal olarak hem DNA hem de RNA moleküllerini içeren, üçüncü bir grup bulunmaktadır. Bu üçüncü grupta yer alan virüsler ise, DNA ve RNA moleküllerini hayat devrelerinin farklı kademelerinde ayrı ayrı kullanılmaktadırlar. Yani, bu virüsler aynı anda hem DNA, hem de RNA moleküllerini genetik materyal olarak bulundurmamaktadırlar. Üçüncü grupta yer alan virüslerden olan retrovirüslerin genomu, virionlarda RNA molekülünden oluşmaktadır fakat, bunların çoğalması ise aracı molekül olarak DNA moleküllerinin kullanılması ile gerçekleştirilmektedir. Yine bu grupta yer alan insan **hepatit B** virüsünün ise virionları DNA molekülü içermekte, çoğalması ise RNA aracı molekülleri ile sağlanmaktadır. Virüslerin oluşturduğu bu üç temel sınıf ise içermiş oldukları genomik moleküllerin tek yada çift-zincirli olmalarına göre daha ileri bir sınıflandırma

yapılmaktadır. Virüslerin genomik yapıları farklı olmasına rağmen, bunlar da “sentral dogma” ilkesine uymaktadırlar. Yani, genetik bilginin akışı, her zaman nükleik asitlerden proteinlere doğru olmaktadır. Buna ilaveten, bütün virüsler konakçısı oldukları hücrelerin translasyon mekanizmalarını kullanmaktadırlar ve viral genomun yapısı hangi tip molekülden oluşursa oluşsun, konak hücrenin ribozomlarının kullanılabilmesi için m-RNA molekülünün sentezlenmesi zorunludur.



Şekil: (a) DNA virüsleri. (b) RNA virüsleri.

Virüs çoğalmasının basamakları (litik)

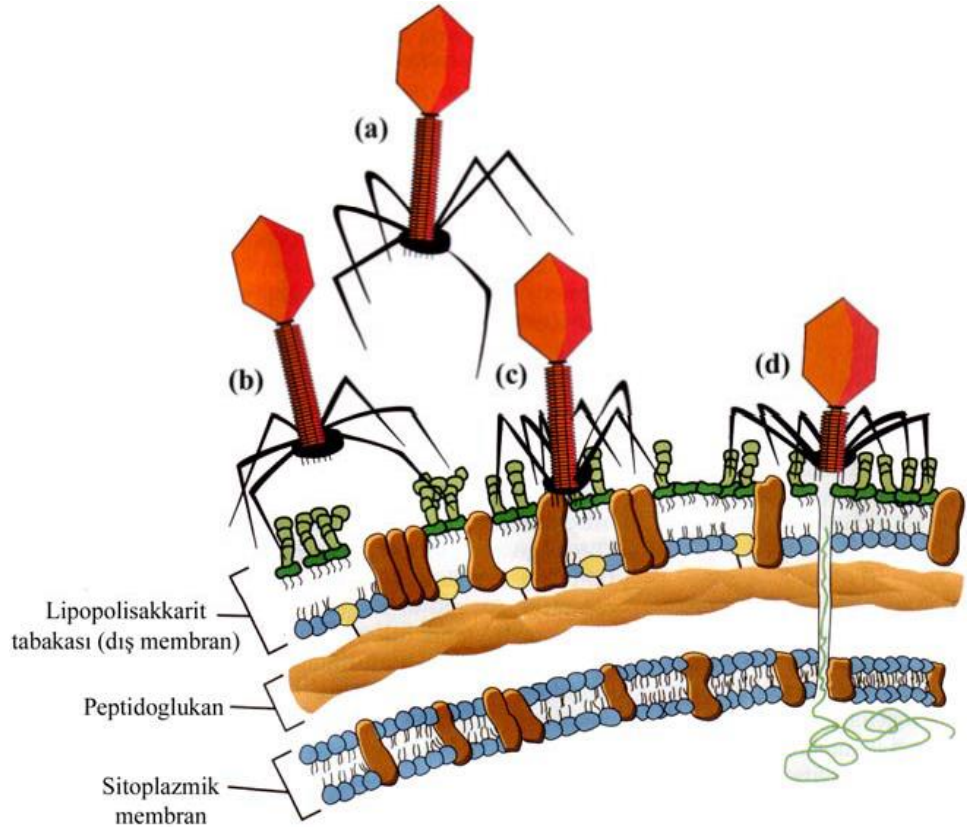
Virüs genomlarının replikasyonları, birkaç basamakta gerçekleştirilmektedir. Virüslerin replikasyonu, virüsün uygun bir konak hücrenin yüzeyine **adsorbsiyonu** ile başlar. Genellikle, bir virüs partikülünün kendisi için spesifik olan bir konak hücre yüzeyine adsorbsiyonu, konak hücre yüzeyindeki spesifik bağlama bölgeleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Virüs replikasyonunun ikinci aşaması ise **penetrasyon** olarak adlandırılan ve virüsün yada viral genomun, konak hücrenin hücre zarını geçerek, hücre içerisine girmesi oluşturmaktadır. Üçüncü adımda ise şayet virion, partikül halinde konak hücre içine girmiş ise, viral genom kapsid içerisinden serbest bırakılır ve bu adım, **ayrılma** olarak adlandırılır. Bakteriyel hücreler içerisinde replike olan virüslerde ise penetrasyon ve soyunma arkası arkasına gerçekleşir. Bunun sonucu olarak da sadece viral genom hücre içerisine aktarılır. Bitki ve hayvan hücrelerinde replike olan virüslerde ise genellikle virüs partikülünün tamamı hücre içerisine girer ve daha sonra,

sitoplazma ve nükleusta nükleik asidin kapsidten serbest bırakılması (ayrılma) gerçekleşir (Şekil_ a - d).

Spesifik virüsü tarafından infekte edilmiş olan konak hücredeki metabolik faaliyetler ise viral genom tarafından kontrol edilmektedir. Viral genom, önce konak hücredeki proteinlerin sentezini kontrol altına alarak, viral genomun replikasyonunu sağlayacak olan polimerazların sentezini gerçekleştirir (**erken protein sentezi**). Bunu takiben, viral genomun çok sayıda kopyası üretilir (**nükleik asit sentezi**). Bu aşamadan sonra ise viral genomun paketlenmesinde kullanılacak olan kapsid proteinlerinin sentezi gerçekleştirilir (**son protein sentezi**).

Konak hücre içerisinde replikasyonu gerçekleştirilerek, kopya sayısı artırılmış olan viral genom ise daha sonra kapsidler içerisine paketlenir. Bu proses ise **paketleme (birleştirme)** ya da **virüs olgunlaşması** olarak adlandırılmaktadır. Paketleme işlemi sırasında önce kapsidlerin oluşumu sağlanır, daha sonra ise kapsidlerin içerisine viral nükleik asitler paketlenir. Alternatif olarak, viral nükleik asidin etrafının kapsid ile sarılarak nükleokapsid oluşumu da gerçekleştirilmektedir.

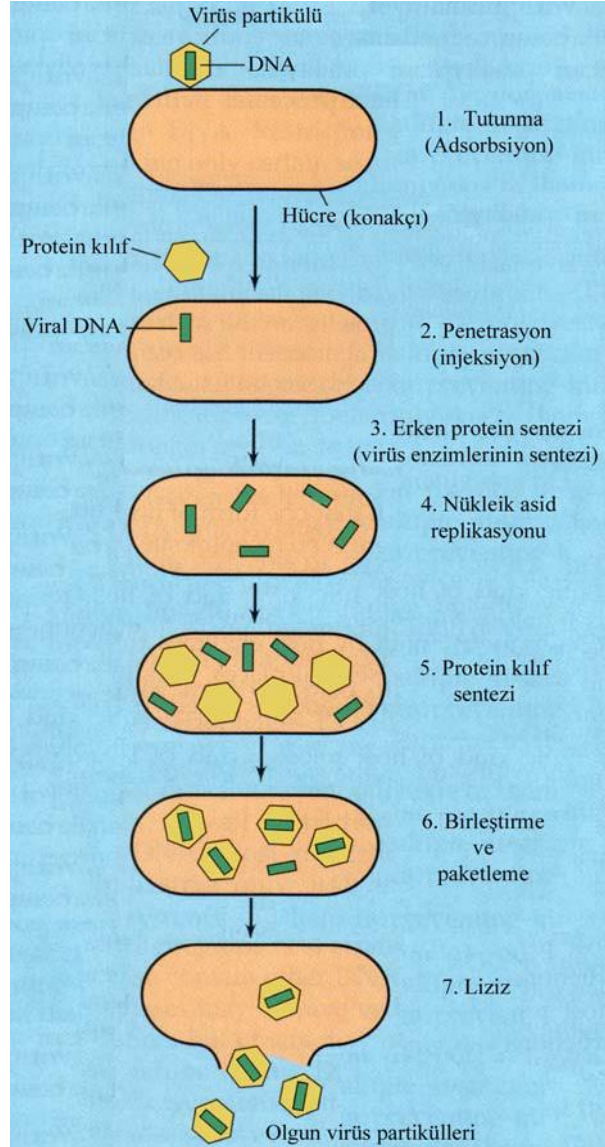
Son olarak, viral nükleik asitlerin kapsidler içerisine paketlenmesinden sonra, genellikle konak hücrenin parçalanması ile yeni sentezlenmiş olan virionlar ortama bırakılır. Konak hücrenin parçalanması ile serbest kalan virionlar ise kendileri için spesifik olan yeni konak hücrelerini infekte ederek viral replikasyonu yeniden başlatırlar (Şekil).



Şekil: T4 bakteriyofaj partikülünün *E. coli* hücre duvarına adsorbsiyonu ve faj DNA'sının injeksiyonu: (a) Serbest T4 faj partikülü. (b) Hücre duvarındaki polisakkaritlerle interaksiyon gösteren uzun kuyruk fibrilleri aracılığı ile konak hücre duvarına adsorbsiyon. (c) Kuyruk iğneleri aracılığı ile konak hücre duvarına temas. (d) Kuyruğun kasılması ve faj DNA'sının konak hücre içerisine injeksiyonu.

Kısaca, viral replikasyonun basamakları :

1. **Adsorbsiyon:** Virion, spesifik olan konak hücresinin yüzeyine tutunur.
2. **Penetrasyon:** Virion veya virionun nükleik asidinin konak hücre içerisine enjeksiyonu gerçekleştirilir. Şayet virion konak hücre içerisine nükleokapsid olarak girmiş ise viral nükleik asidin nükleokapsitten **ayrılması** (soyunma) gerçekleşir.
3. **Erken protein sentezi:** Konak hücrenin biyosentetik mekanizması değiştirilir ve virüs genomunun replikasyonunu gerçekleştirecek olan enzimler (polimerazlar) sentezlenir.
4. **Viral genomun replikasyonu:** Viral nükleik asidin replikasyonu gerçekleştirilir.
5. **Son protein sentezi:** Virüs partikülünün kılıfını oluşturan, yapısal protein alt-birimlerinin sentezi gerçekleştirilir.
6. **Paketleme:** Virüs kılıfını oluşturan yapısal alt-birimler (ve zarflı virüslerde membran bileşenleri) ve viral nükleik asidin, nükleokapsid içerisine paketlenmesi gerçekleştirilir.
7. **Liziz:** Litik virüslerde konak hücrenin parçalanması (zarflı virüslerde ise tomurcuklanma) ile virionlar serbest bırakılır.



Şekil: Bir bakteriyel virüsün (bakteriyofaj) replikasyon döngüsü.

Bakteriyofaj Lamda fajının çoğalması (lizogeni)

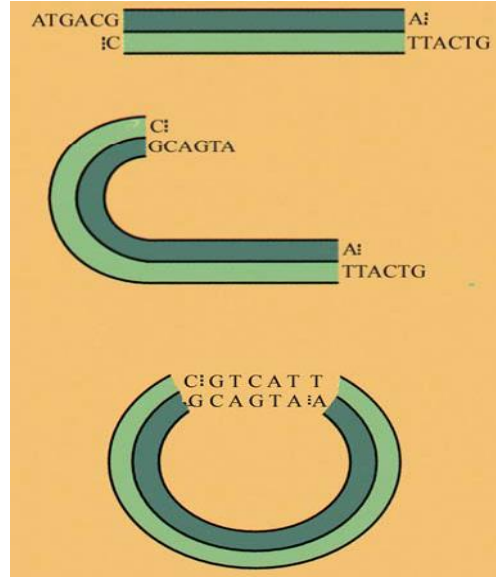
Bir fajın bakteriyi enfekte etmesi, koşullara bağlı olarak iki ayrı süreç halinde gerçekleşir:

1. Litik faj enfeksiyonu,
2. Lizogenik faj enfeksiyonu.

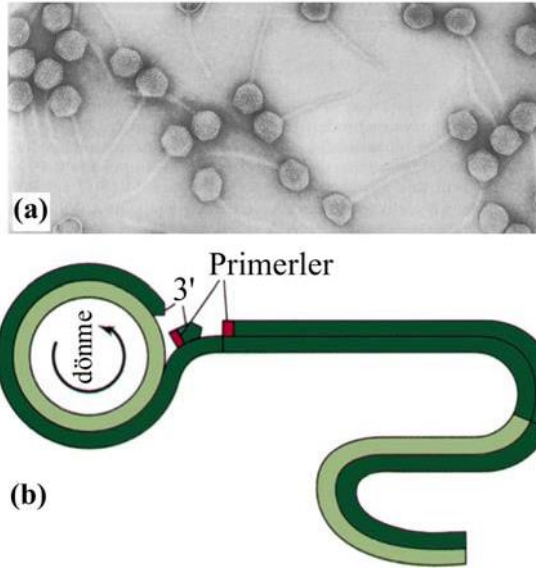
Bakteriyel virüslerin çoğu, daha önce de tanımlandığı gibi enfekte ettikleri hücrelerin ölümüne neden oldukları için **virulent virüsler** olarak adlandırılırlar. Buna rağmen bakteriyel virüslerin diğer birçok kısmı ise konak hücreyi öldürme yeteneğinde olmasına rağmen, çoğunlukla çok daha sinsi etkilere sahiptirler. Böyle virüsler ise **ılımlı virüsler** olarak adlandırılmaktadır. Bu virüsler, **lizogeni** olarak adlandırılan ve viral genlerin ekspresyonunun yapılmadığı bir duruma geçerler. Lizogenik virüslerin genomlarının replikasyonu ise konak hücrenin kromozomunun replikasyonu ile senkronize bir şekilde gerçekleştirilir.

Böylece faj genomu, konak hücrenin bölünmesi sırasında replike edilerek, bakterilerin bir jenerasyonundan bir sonraki jenerasyonuna aktarılır. Çift-zincirli, lineer DNA'ya sahip ılımlı fajlar arasında en iyi araştırılmış olanı ise *E. coli*'nin lamda (λ) fajıdır. Bu faj DNA'sının her iki ucundaki 5' uçlarında, 12 nükleotid uzunluğunda ve birbirine komplementer olan tek-zincirli bölgeler bulunur (Şekil). Bu nedenle, λ faj DNA'sının uçları yapışkan uçlar olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyondan sonra bu yapışkan uçlar, H-bağları aracılığı ile birbirine bağlanır ve DNA molekülü dairesel konuma gelir. Dairesel formdaki λ DNA'sı ise 48502 bp'den oluşmakta ve bu DNA molekülünün baz sekansı tamamı ile bilinmektedir. Bazı enfeksiyon koşullarında ise faj DNA'sı hemen litik evreye girer. Bazı koşullarda ise λ DNA'sı, konak DNA'sından bağımsız olarak replike olmaz ve faj DNA'sı tarafından kodlanan entegraz yardımıyla bakteri DNA'sının özel bir bölgesine yerleşip onunla birlikte replikasyona uğrar (**lizogeni**). Bu durumdaki faj genomu (**profaj**), daha sonra uygun koşullarda bakteri genomundan ayrılabilir. Faj DNA'sı bakteri genomundan ayrılınca yine dairesel hale gelir ve litik evreye geçer.

Litik evrenin başlangıcında, λ DNA'sı birçok kez replikasyon geçirir. Replikasyon mekanizması, fajın üreme döngüsü sırasında değişir. Enfeksiyonun ilk aşamasında dairesel DNA, bir başlangıç noktasından başlayarak, bakteri DNA'sı gibi, iki yönlü olarak replikasyon geçirir ve dairesel yapıdaki moleküllerin sayısı artar. Daha sonra replikasyon, ϕ X174'deki gibi dönen-daire biçimine dönüşür ve çift-zincirli, lineer DNA sentezi yapılır (Şekil_b). Fakat, λ fajındaki bu mekanizmada iki farklılık bulunmaktadır: λ fajında ϕ X174'ün A proteinine banyeyen ve yavru DNA'ları dairesel konuma getiren bir enzim yoktur. Bu nedenle, replikasyon geçiren DNA molekülünün ucunda, çok uzun ve tekrarlanan genom birimlerini içeren konkatamerik bir kuyruk oluşur. Ayrıca, DNA primaz sürekli olarak geri kalan zincir sentezini başlatacak şekilde etkili olur. Bu nedenle, oluşan molekül çift-zincirlidir. DNA molekülünün fajın baş kısmına paketlenmesi sırasında bir terminaz enzimi tarafından, genom boyundaki DNA parçaları konkatamerden kesilerek ayrılır. Terminaz, DNA'nın özel bir bölgesinde (cos) iki zincirde farklı noktalardan (asimetrik) kesme yaptığı için yapışkan uçlar meydana gelir.



Şekil: Lamda fajının lineer DNA molekülünün uçlarında yer alan ve birbirine komplementer olan (yapışkan uçlar) bazların eşleşmesi sonucunda DNA molekülünün dairesel konuma gelmesi.

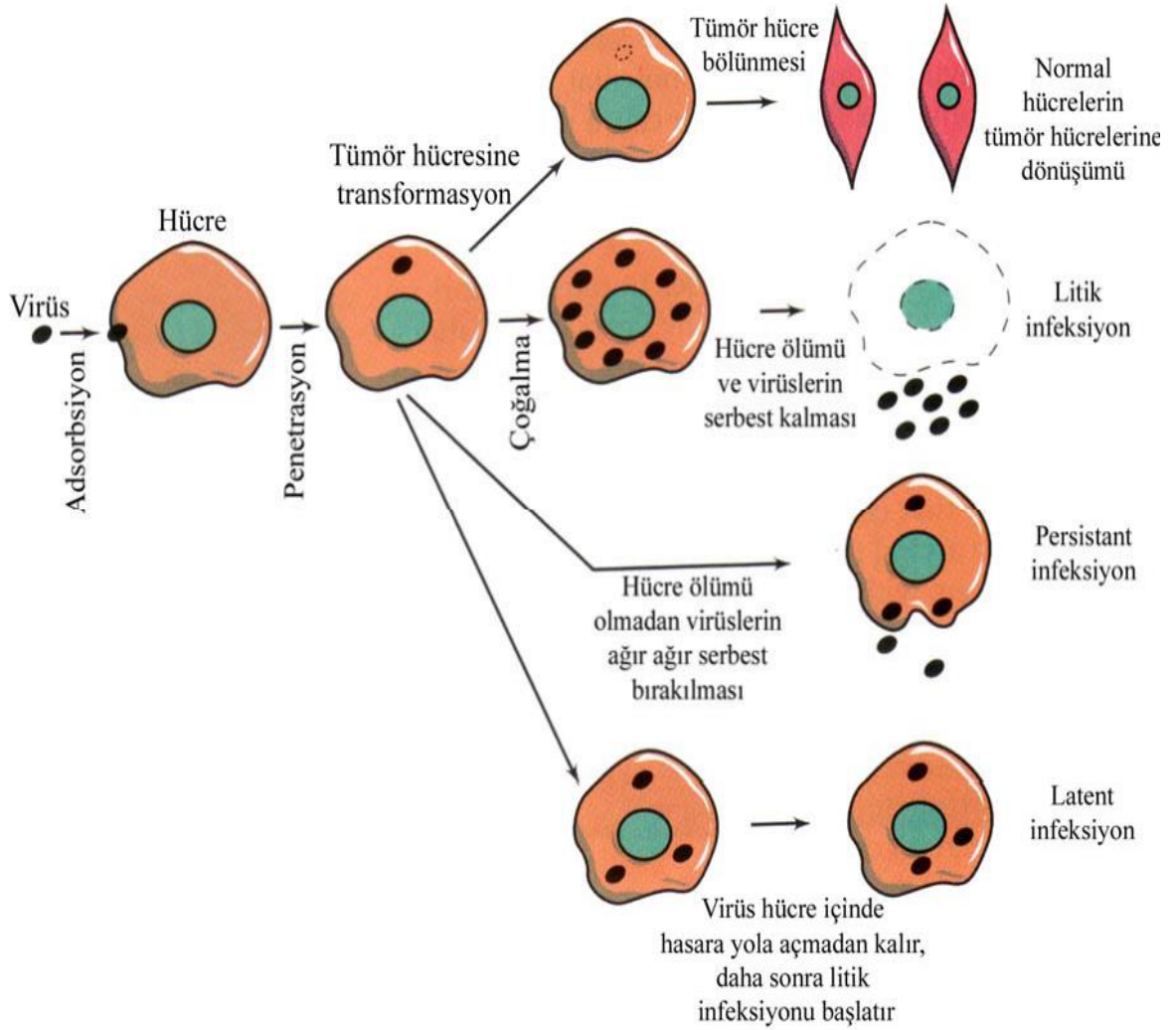


Şekil: (a) Lamda fajının elektron mikrografı. **(b)** Döner-daire mekanizması ile replike olan λ DNA'sının son safhası.

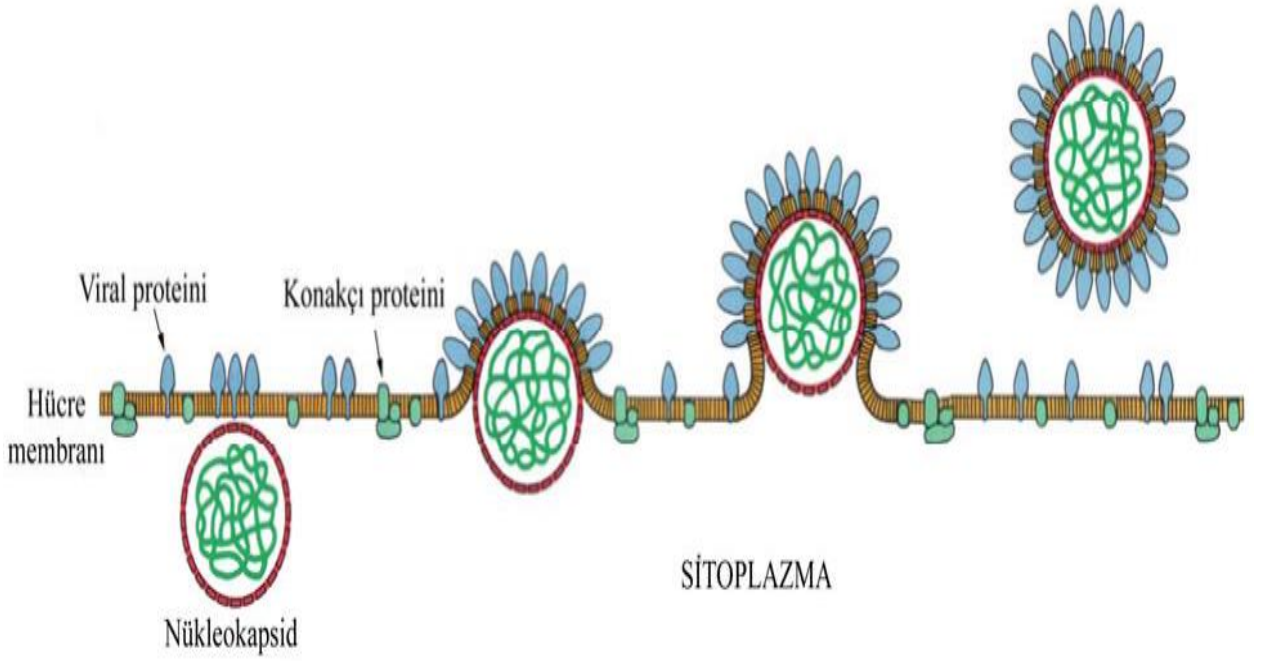
Hayvan virüsleri

Hayvan virüslerinin sınıflandırılmasında kullanılan en önemli kriterler, nükleik asitin tipi, zarfın bulunup bulunmaması ve bazı virüs aileleri için ise replikasyon mekanizmalarıdır. Günümüze kadar detaylı olarak çalışılmış olan hayvan virüslerinin çoğu, kültür hücreleri üzerinde kültürleri yapılabilen hayvan virüsleridir. Bilinen hayvan virüsleri, ya tek ya da çift-zincirli DNA veya RNA molekülü içerirler. Bazı hayvan virüsleri zarflı iken bazıları ise çıplaktır. Hayvan virüslerinin büyüklükleri ise oldukça farklılık gösterip, bazıları ışık mikroskopu ile dahi görülebilecek kadar büyük iken, bazıları ise elektron mikroskopu ile dahi çok zor görülebilmektedir. Hayvan virüslerinin önemli bir grubu olan retrovirüsler, replikasyon sistemlerinde bir RNA bir de DNA fazına sahiptirler. Retrovirüsler, sadece normal olmayan bir replikasyon mekanizmalarına sahip oldukları için değil, bu virüslerin kanser ve AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) gibi çok önemli hastalıklara da neden olması nedeniyle önemlidirler.

Hayvan virüsleri, konak olarak kullandıkları hücreler üzerinde çok farklı etkilere sahiptirler. Litik infeksiyon, konak hücrenin parçalanması ile sonuçlanır. Buna rağmen, hayvan hücrelerinin virüs ile infeksiyonunu takiben, muhtemel birkaç farklı etki de meydana gelebilir. Zarflı virüsler ile infeksiyonda, virionların konak hücreden ayrılması, bir tür tomurcuklanma prosesi ile yavaş olabilmekte ve konak hücrenin lizisi gerçekleşmeyebilmektedir (Şekil). Konak hücre, belki uzun bir süre canlı kalarak virion partiküllerinin serbest bırakılmasını sürdürebilir. Bu tip infeksiyonlar **persistent infeksiyonlar** olarak adlandırılırlar (Şekil). Virüsler, aynı zamanda bir konak hücrenin **latent infeksiyonu**'na da neden olurlar. Latent infeksiyonda, hücrenin virüs tarafından infekte edilmesi ile infeksiyon semptomlarının ortaya çıkması arasında bir gecikme olur. Herpes simpleks virüsünün neden olduğu uçuk ise bu virüsün oluşturduğu latent viral infeksiyondan kaynaklanmaktadır. Semptomlar, virüsün latent fazından ara sıra çıkması nedeni ile yeniden görülür. Bir hayvan hücresinin viral infeksiyondaki latent faz, genellikle ılımlı fajların oluşturduğu gibi viral genomun konak kromozomuna entegrasyonu nedeni ile meydana gelmez.



Şekil: Hayvan virüslerinin infekte ettiği hücrelerde meydana getirebileceği muhtemel etkiler.



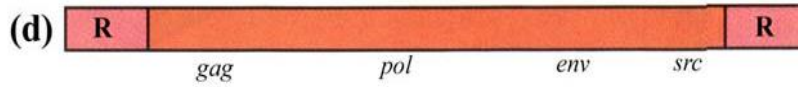
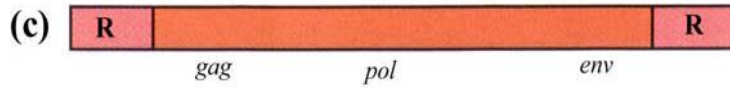
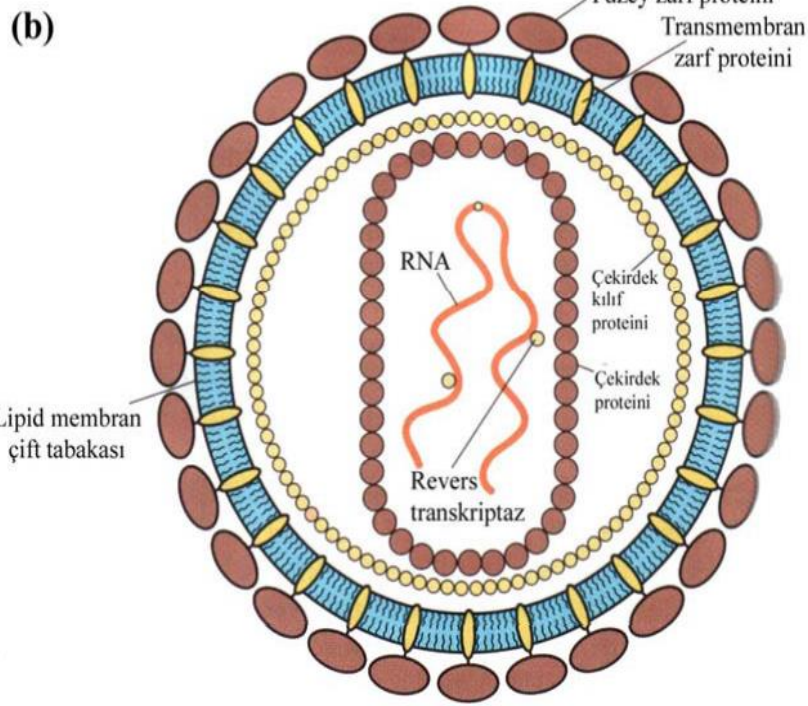
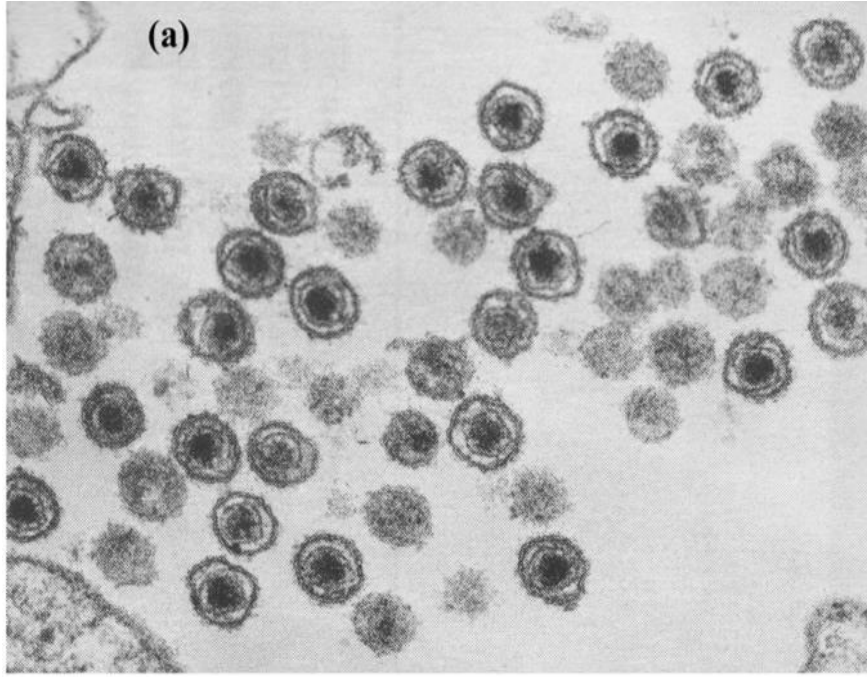
Şekil: Yeni oluşmuş bir virüs partikülünün membran ile sarılarak hücreden tomurcuklanma yol ile bırakılması

Retrovirüsler

Retrovirüsler arasında ilk keşfedilen ve bu nedenle en iyi araştırılmış olan örnek, **Raus sarkoma virüsü**'dür (RSV) (Şekil_a). **Retro** teriminin anlamı "geriye-ters yöne doğru" demektir ve bu grup virüslerin retrovirüs olarak isimlendirilmesi ise, nükleik asitlerinin replikasyonunda geriye doğru işleyen bir mekanizma göstermeleridir. Retrovirüsler, RNA virüsleridirler fakat, bu virüsler **revers (ters) transkriptaz** olarak adlandırılan bir enzim aracılığı ile bir ara ürün olan DNA molekülünü sentezleyerek replike olurlar.

Retrovirüsler, bazı özellikleri ile RNA virüslerine, bazı özellikleri ile de DNA virüslerine benzerler. Retrovirüsler, hareketli genetik elementlere oldukça benzemenin yanı sıra, bazen hücreden kaçmış transpozibil elementler olarak da değerlendirilirler. Bu açıdan retrovirüsler, Mu virüsü gibi bakteriyel virüslere benzerler. Burada şuna dikkat edilmelidir ki, revers transkriptazın kullanımı sadece retrovirüsler ile sınırlı değildir. Çünkü, hepatit B virüsü (bir insan virüsü) ve karnıbahar mozaik virüsü (CaMV; bir bitki virüsü) gibi virüsler de, replikasyon proseslerinde revers transkripsiyon mekanizmasını kullanmaktadır. Fakat, retrovirüslerin aksine hepatit B virüsü ve CaMV, genomik molekül olarak RNA değil de DNA moleküllerini kapsid içersine paketlerler. **Retrotranspozonlar** olarak adlandırılan ökaryotların bazı transpozibil elementleri de, döngülerinin bir parçası olarak revers transkriptaz enzimini kodlarlar ve kullanırlar. Buna ilaveten *Myxobacteria* ve *E. coli*'de, bir RNA kalıbını kullanarak çok sayıda küçük DNA (multiple small DNA; msDNA) üreten revers transkriptaz da keşfedilmiş bulunmaktadır. Bakterilerdeki revers transkriptaz, **retron** olarak adlandırılan kısa bir genetik elementin bir parçası olarak kodlanır. msDNA moleküllerinin (bu moleküller kendi kalıp DNA dizilerini de kovalent olarak bağlamış olarak içerirler) çok sayıda kopyası üretilmeisne rağmen, bu moleküllerin fonksiyonları henüz bilinmemektedir.

Retrovirüsler, zarflı virüslerdir. Virüs kılıfında çok sayıda proteinin yanı sıra tipik olarak 4 tanesi yapısal, 3 tanesi de enzimatik olmak üzere, toplam 7 tane de internal protein bulunmaktadır. Virüs partikülünde bulunan enzimatik aktiviteler ise revers transkriptaz, DNA endonükleaz (integraz) ve proteazdır. Virion, aynı zamanda replikasyonda kullanılmak üzere spesifik, hücrel RNA moleküllerine de sahiptir. RNA'dır.



Şekil: Retrovirüslerin yapısı ve fonksiyonu. **(a)** (Raus sarcoma) RSV' nin elektron mikrografı. **(b)** Bir retrovirüsün yapısı. **(c)** Tipik bir retrovirüs genomunun gen haritası. **(d)** Raus sarkoma virüsünün gen haritası. Genomik DNA'nın her iki ucu doğrusal tekrarları (R) içerir ve bu RNA molekülü aynı zamanda 5'-başlık ve 3' poli-A kuyruğuna da sahiptir.

Bitki virüsleri

Bitkisel virüslerden iyi tanımlanmış olanları, genetik materyal olarak pozitif-dizili RNA içerenlerdir. +RNA genomuna sahip bazı bitki virüslerinde ise birkaç RNA zinciri bulunur. Çok sayıdaki zincirlerin hepsi de infeksiyon için gereklidir ve aynı virion içine paketlenirler. RNA içeren bitkisel virüsler arasında en iyi araştırılmış olan ise tütün mozaik virüsü (TMV)'dür. TMV, tek bir +RNA molekülü taşır. Bu virüsün replikasyonu, viral genom tarafından kodlanan iki polipeptitten oluşan bir protein kompleksi tarafından gerçekleştirilir.

Bitkisel virüsler arasında, sadece iki sınıfın genomik molekül olarak DNA içerdiği bilinmektedir. Bunlardan biri dairesel, tek-zincirli DNA taşıyan **gemini virüsleri**'dir. Diğer ise çift-zincirli DNA taşıyan gruptur ve bu grubun en iyi araştırılmış örneği ise **karnıbahar mozaik virüsü** (CaMV)'dür.

CaMV DNA'sının iki ucunda kırılmalar bulunur; bu kırılma bölgelerinde 3' uçlar 5' uçların üzerine hafifçe kapanarak, üç zincirli bölgeler oluştururlar. Önceleri, CaMV'nün SV40 gibi replikasyon yaptığı sanılmakta idi. Fakat günümüzde bu virüste DNA replikasyonunun, genomdan biraz daha uzun olan bir m-RNA sentezlenmesi, daha sonra da bu m-RNA'nın revers transkripsiyonunun yapılmasıyla gerçekleştiği bilinmektedir. Bu durumda, önce bir DNA:RNA hibridi oluşmakta, daha sonra bu yapı çift- zincirli DNA'ya dönüştürülmektedir. Buna göre CaMV'nin replikasyonu hepatit-B virüsünün replikasyonuna benzemektedir.

Viroidler ve Prionlar

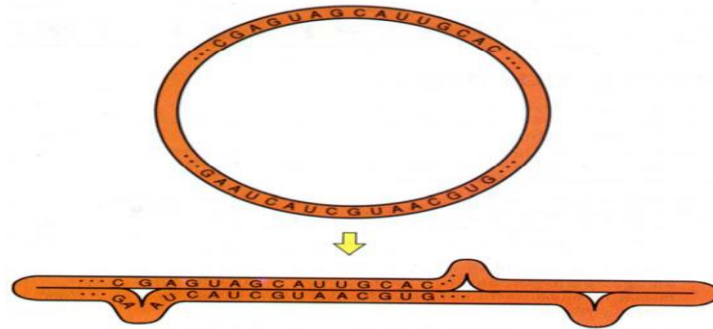
Bazı bitkilerde hastalık yapan etmenlerin araştırılması sırasında, 1960'lı yıllarda varlıkları belirlenen viroidler, **sadece RNA'dan ibaret olan moleküllerdir**. Viroid RNA'ları tek-zincirli, küçük, halka biçiminde olup, bilinen en küçük virüslerin genetik materyallerinden dahi çok küçük, patojen moleküllerdir (0,05 µm kadar). Viroidler arasında yer alan hindistan cevizi kadang viroidi 246, limonkabuğu viroidi ise 375 nükleotide sahiptir. Viroidler, oldukça önemli olan çok sayıdaki tahıl bitkilerinde hastalıkların oluşmasına neden olurlar. Bunlar arasında yapısı en ayrıntılı biçimde araştırılmış olanı ise patateslerde iğ şeklinde yumruların oluşmasına yol açan PSTV ve onunla aynı gruptaki viroidlerdir. Aynı gruba giren viroidlerin RNA moleküllerinde yüksek oranda (%70-83) nükleotid dizisi homolojisi bulunmaktadır.

Viroidlerin ekstrasellüler formu, çıplak bir RNA molekülü olup, kapsidi bulunmamaktadır. Daha da ilginç olanı ise, viroid RNA'ları protein kodlayan gen içermemektedirler. Bu nedenle, viroidlerin replikasyonları tamamen konak hücrelerin fonksiyonlarına bağlıdır. Viroid RNA'ları, gerçekte tek-zincirli RNA yapısında olmalarına rağmen, çok sayıdaki viroid RNA'ları birbirinin tamamlayıcısı olan diziler arasında oluşan H bağları nedeni ile ortaya çıkan bölgesel çift-zincirli yapıların oldukça fazla olması nedeni ile elektron mikroskobu görüntülerinde çift-zincirli, lineer bir molekül görünümü vermektedirler (Şekil). Viroid RNA'larının her nasılsa,

DNA moleküllerini taklit ederek konak hücrelerin nükleuslarında, konakçının RNA polimerazları tarafından replike edildiği düşünülmektedir.

Prionlar ise viroidlerin başka bir ekstrem formunu temsil ederler. Prionlar, farklı bir ekstrasellüler forma sahip olmakla birlikte, bu ekstrasellüler formların **tamamen proteinlerden** oluştuğu görülmektedir. Prionlar, görünüşte hiçbir nükleik asit molekülüne sahip değildirler. Şayet, sahip olsalar dahi bu nükleik asitlerin bilinen hiçbir protein formunu kodlayacak kadar yeterli büyüklükte olmadığı görülmektedir. Buna rağmen, prionların protein partikülleri bulaşıcı olup, koyunlarda skrapiye (kavgacı), sığırlarda deli dana hastalığına (BSE = Bovin Spongiform Encephalopathy), insanlarda Crutzfeldt-Jacob hastalığına (CJD = Crutzfeldt-Jacob Disease) neden olurlar (İngiltere’de 1996 yılında elde edilen bulgulara göre, sığırlarda BSE’ye neden olan prionların insanları da infekte edebildiği ve CJD’nin bir başka formuna neden olduğu belirtilmiştir).

Prionların çok ciddi hastalıklara neden olmasının yanında, konak hücrelerin prionlar ile enfeksiyonu çok daha fazla sayıda prion kopyalarının üretilmesi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, infekte edilen konakçılarda interferon üretimini teşvik etmezler ve immün cevap oluşturmazlar. Prionların, konak hücreleri içerisinde nasıl çoğaldıkları ise henüz tam bir netlik kazanmamasına rağmen, bu konuda bazı hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerden en çok kabul görenine göre, konak hücre kromozomlarının birisinin üzerinde prion proteinlerini kodlayan gen bulunmaktadır. Konak içerisine giren prion, bu gen üzerine fikse olur ve genin ifade edilmesini teşvik eder. Gerçekte ise, konak hücrelerin prion proteinlerine oldukça benzeyen proteinleri sentezleyen genlere sahip oldukları tesbit edilmiştir. Bu konak hücrelerde normal olarak bulunan bu genlerin ürünü olan proteinler ise sentezlenmekte ve bu proteinler, çoğunlukla nöronlarda bulunmaktadır. Öyle görülmektedir ki, konak hücreyi infekte eden prionlar, konak hücrenin sentezlediği bu proteinleri ya sentez sırasında ya da sentezden sonra modifiye etmektedirler. Bu nedenle, prionlar sadece konak hücrelerin enzim sistemlerini alt-üst etmekle kalmayıp hernasılsa, normal konak genlerinin çok sayıda patojen prion proteinleri üretmesini de sağlamaktadırlar.



Şekil: Bir viroidin yapısı.