



# VİRÜSLER

SARS hastalığına neden olan Coronavirüs yılın virüsüydü. Birkaç yıl öncenin korkulu rüyası Ebola'ydı. AIDS etkeni HIV sürekli zihnimizde. Artık aramızda olmasa da, Çiçek virüsü olası bir silah olarak bizleri tehdit ediyor. İnsanlık tarihi virüslerin neden olduğu binlerce kişinin ölümüne yol açan pek çok salgın hastalıkla dolu. Peki nedir bu virüsler? İnsanlığın ve tüm diğer canlıları en büyük düşmanlarında biri olan bu canlıları yakından tanıyalım. Pardon, canlı mı dedim?

“Virüsler canlı mıdır?” Sorusunun bugün bile kesin ve açık bir yanıtı yok. Yanıt tümüyle “yaşamın” kendisinin nasıl tanımlandığına bağlı. Eğer klasik ve artık popülerliğini yitirmiş tanıma uyup, “Canlılar üreme, beslenme, solunum, irkilme, hareket, büyüme ve boşaltım özellikleriyle cansızlardan ayrılır” dersek, virüsler tanımın açıkça cansızlar tarafında kalır. Ancak benzerlerini üretmek için gerekli genetik bilgiyi taşıma, bu bilginin kendileri tarafından olmasa bile ifadesiyle çoğalma ve evrimleşebilmeleriyle de canlı gibidirler. Öyle ya da böyle, virüslerin canlılar üzerindeki etkileri yabana atılamaz. Tüm canlı grupları virüslerin tehdidi altında, onlardan korunmak için yöntemler geliştirmiş ve onlarla birlikte evrimle-

şen virüslerle sürekli bir mücadele içinde.

Virüslerin kökenleri hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Bugüne kadar hiçbir virüse ait fosile rastlanmadı. Oldukça küçük boyutları, fosilleşme süreçlerine dayanamayacak kırılğan yapıları ve onların garip yaşam biçimleri düşünüldüğünde bu anlaşılabilir bir durum. Yine de, virüslerin kökeni hakkında birden fazla tez var.

Virüsler asıllarından uzaklaşmış hücre içi parazitler olabilir. Parazitlerin bazı yeteneklerini zaman içinde kaybetmeleri doğal bir olgu; ancak, bu tez yine de virüslerin protein sentez unsurlarına sahip olmamalarını ve RNA virüslerinin varlığını açıklayamıyor. Bu “gerileme tezinin” karşıtı “gelişme tezine” göreysel, virüsler hücresel DNA veya RNA'nın kendi kendini kopyalayabilme yeteneği ka-

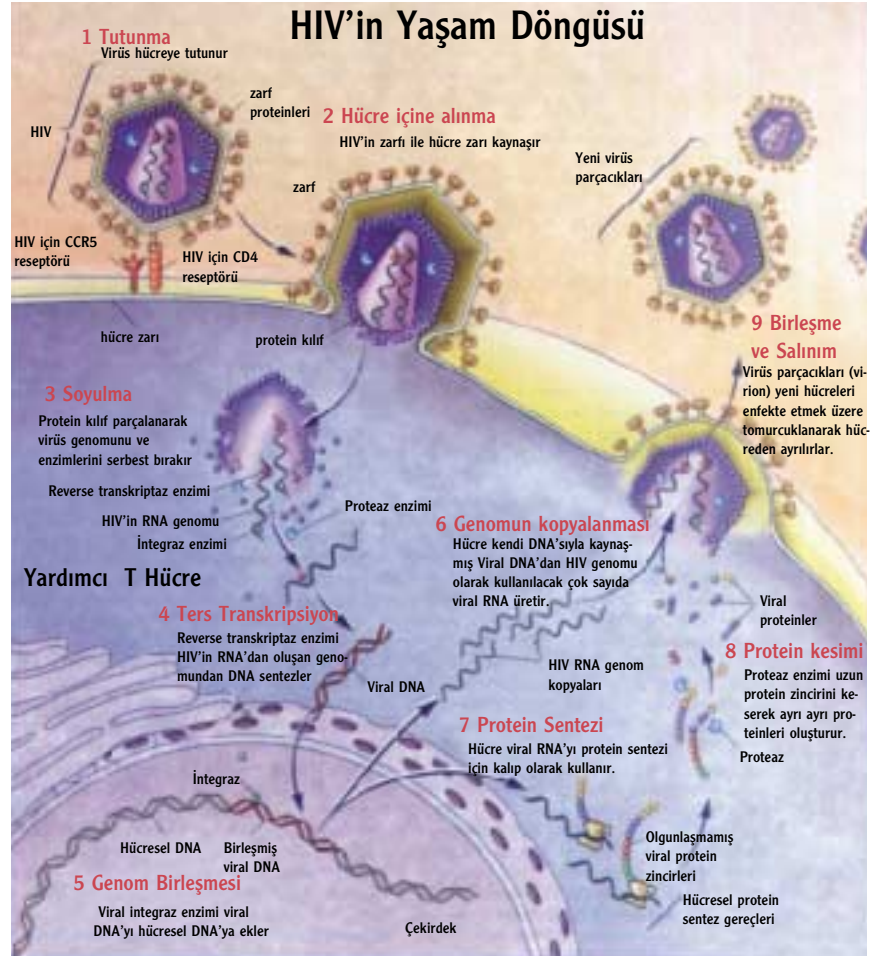
## İlk Virüsün Keşfi

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında Tütün Mozaik hastalığının nedenlerini araştıran bilim adamları hastalığın bulaşıcı olduğunu ortaya koymuşlar, ancak hastalığa neyin neden olduğunu bulamamışlardı. Pasteur, Koch ve Lister'in pek çok hastalığın nedeninin mikroorganizmalar olduğunu göstermelerinden üzerinden çok uzun süre geçmemiştir. Bu üç bilim adamının yaptığı çalışmaların, dönemin bilim adamları üzerindeki etkisi sürüyordu. Tütün Mozaik hastalığının nedeni her ne idiye “Koch Postulası” olarak bilinen ve bilimadamlarının bir hastalığının nedenin bir organizmaya bağlamak için uyguladıkları kurallar dizisini ihlal ediyordu. Koch Postulasına göre bir hastalığın nedeni bir organizmaysa, o organizma hasta organizmadan izole edilebilmeli, saf kültür halinde üretilebilmeli; saf kültür sağlıklı organizmaya verildiğinde hastalık oluşmalı ve hastalanan organizmadan yeniden izole edilebilmeliydi. Ne var ki, mozaik hastalığının görüldüğü tütün bitkilerinden hastalığa neden olan organizmayı elde etmek mümkün olmuyordu. Tü-

tün mozaik hastalığının adını koyan ve ilk çalışmaları gerçekleştiren Adolf Mayer, Koch Postularını takip etmeye çalıştı. Tütün bitkilerinden elde ettiği saf mikroorganizma kültürlerinden hiç biri hastalığa neden olmuyordu. Mayer enfeksiyon ajanının filtreye kağıdından kolayca geçtiğini gördü. Ancak ard arda yapılan filtrasyonlar sonucunda hasta yapraklardan alınan sıvının enfeksiyon etkeninden temizlendiğini de gözledi. Dmitrii Iwanowski, çoğunlukla Tütün Mozaik hastalığına neden olan enfeksiyon etkeninin kaşifi olarak kabul edilir. Iwanowski Mayer'in enfeksiyonel etkenin çift filtre kağıdıyla ayrılabilirliği görüşüne katılmadı. Porselen filtrelerle yaptığı çalışmalar sonucunda, hastalık nedeninin porselen filtrelerden bile geçebildiğini kanıtladı. Porselen filtreler hiçbir bakteriye karşı geçirgen değiller. Iwanowski, bulgularının iki şekilde açıklanabileceğini belirtti. Hastalığının nedeni ya bir bakteri toksini ya da filtrelerden geçebilen bir bakteriydi. Iwanowski 1903'te yayınladığı son makalede de hastalığın nedenin kültürü yapılamayan bir bakteri olduğu görüşünü sürdürdü. Martinus Beijerinck'in 1898 yılında yayımlanan makalesi, bu üç bilimadamınca ortaya konanlar arasında hastalıkla ve neden olan ajanla ilgili yapılmış en detaylı çalış-

zanması ve evrilmesiyle ortaya çıkmış olabilir. Birlikte evrim tezine göreyse virüsler “RNA dünyasından” bu yana yaşamın kendisiyle birlikte evrimlerini sürdürüyor. Virüsleri sınıflandırma çalışmaları virüslerin tek kökenli bir ortaya çıkışlarının da olmadığını gösteriyor. Virüsler tek bir köke sahip bir “yaşam ağacına” değil de birden çok kökü olan bir yaşam çalılığına sahipler gibi görünüyor.

Yaşam ağacında aşağılara doğru inildikçe, yaşam biçimleri görece basitleşirken canlı çeşitliliğinin de niteliği değişir; görünüşteki çeşitlilikten, özdeki çeşitliliğe doğru bir değişim olur. Bir bitki ile bir böcek ne kadar farklı gözükseler de, genetik ve biyokimyasal mimarileri hemen hemen aynıdır. Fakat mikroskop altında aynı görünen iki bakteri, “küre” biçiminde olmak dışında genetik ve biyokimyasal olarak fazlaca benzerlik göstermeyebilir. Tek göz bir kulübe yapacaksanız, çok farklı malzemelerden yararlanabilir, hemen eliniz altına ne varsa kullanabilirsiniz. Ancak, iş bir gökdelen inşa etmeye gelince, uymanız gereken mühendislik ve mimari yasaları sizi sınırlar. Bizim yaşam ağacımıza doğrudan dahil olmasalar da, basitliğe karşılık temeldeki çeşitlilik, virüslerde doruğa ulaşır. Başka hiç bir grupta göremeyeceğimiz yaşama ve çoğalma taktiklerini virüslerde görürüz.



## Virüslerin Yapısı

Virüsler, hüresel olmayan biyolojik varlıklar. Temelde, az sayıda taşıyan küçük bir genomdan ve bu genomu koruyup konak hücreye girişini

sağlayan protein bir kılıftan ibaret olan virüsler, tüm diğer canlılardan farklı olarak aktif bir metabolizmaya sahip değiller. Kendi benzerlerini üretmek için, içine girdikleri hücrenin protein sentez ve enzim sistemlerinin kontrolünü ele geçirir, çok sayıda kopyalarını ürettikten sonra çoğullukla hücrenin ölümüne yol açarak hücreden dışarı çıkarlar.

Virüs genomunu hücre dışında taşıyan onu olumsuz koşullardan koruyan, konak hücreyi tanıyarak ona tutunan ve genomun konak hücre içine girmesini sağlayan protein kılıf, çok az sayıda protein türünün tekrarlı şekilde düzenlenip bir araya gelmesiyle oluşur. İlk kez James Watson ve Francis Crick tarafından 1956 yılında teorik olarak ortaya atılan bu durum, sonradan açık biçimde kanıtlandı. Çok küçük olan virüs parçacıkları içinde ancak sınırlı miktarda bulunan genetik malzemenin fazla sayıda protein şifreleyecek kapasitesi olamayacağından, az sayıda proteinin uygun şekilde düzenlenmesiyle virüs parçacığını oluşturmak kullanılabilir en ekono-

ma. Hastalığa neden olan organizmayı kültürde üretmeyi ve filtre etmeyi kendinden önceki bilimadamları gibi başaramayan Beijerinck hastalığın nedeninin “contagium vivum fluidum” yani “bulaşıcı canlı sıvı” olduğu yorumunu yaptı. Hasta bitkilerin özsuyunun aşılanarak sonsuz sayıda sağlıklı bitkiye hastalığın bulaştırılabileceğini gösterip enfeksiyon ajanının kendisini hasta bitkide çoğalttığı ileri sürdü. Beijerinck, Iwanowski'nin aksine bütün mozaik hastalığının nedeninin bir mikroptan oldukça farklı bir şey olduğunu fark etti. Bu nedenle son zamanlarda virolojinin kurucusu olarak Iwanowski yerine Beijerinck'in adı anılır oldu. Tütün mozaik virüsünün (TMV) ardından filtrelerden geçebilen, mikroskopta belirlenemeyen ve kültüre edilemeyen bu garip enfeksiyon etkenlerine yenileri de eklenir. Beijerinck'in makalesinin yayınlandığı 1898 yılında Freidrich Loeffler ve Paul Frosch, şap hastalığına da benzeri bir ajanın yol açtığını bildirdiler. Çok geçmeden bitki, hayvan, insan ve bakterileri enfekte eden virüsler bulundu. Özellikle bakterileri en-

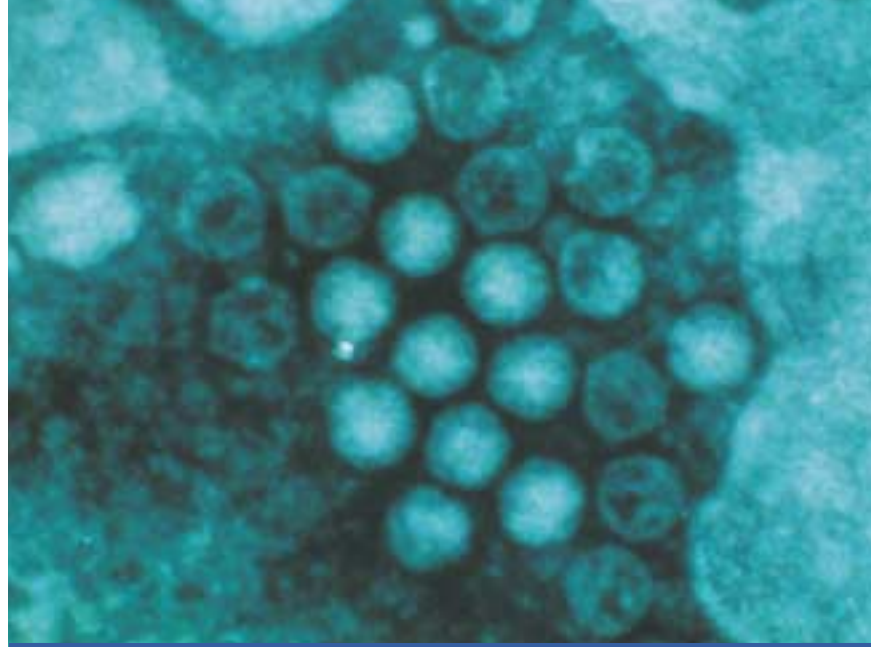


fekte eden virüslerin (bakteriyofajların), bulunmasıyla viroloji araştırmaları hızlandı. Tütün mozaik virüsü 1935 yılında Wendell Stanley tarafından saflaştırılıp, kristalize edildi. Bu virüslerin moleküler yapısını tanımlamada ve onların doğasını aydınlatmada atılan ilk adım. Stanley, bu çalışması nedeniyle 1946 yılında Nobel ödülüne layık görüldü. Stanley kristalize edilen virüsün enfeksiyon özelliğini koruduğunu da gösterdi. Virüslerin canlılar ile cansızlar arasındaki sınırdaki yerlerinin farkına varan Stanley, bunu şu sözlerle anlatır: “Boyutları göz önünde bulundurulduğunda biyologların organizmalarıyla, kimyacıların moleküllerinin iki aşırı ucunun çakıştığı yerde bulunmaları, sadece virüslerin doğasına atfedilen gizemin artmasına hizmet etmektedir. Ve bu şekilde yaşayan ile yaşamayan birbirinden ayıran keskin çizginin artık geçerliliği yoktur. Bu gerçek çağlar kadar eski bir sorunun çevresinde dönen tartışmaları alevlendirmiştir: “Yaşam nedir?”

mik yol. Bu düzenlenişin kübik simetrik olması gerektiği de Watson ve Crick tarafından önerildi. Sonradan birbiriyle akraba olmayan pek çok virüs grubunun kübik simetrik ikozaedron yapısını protein kılıf olarak kullandığı gösterildi. Tütün mozaik virüsü gibi daha basit yapıları virüsler, tek bir proteinin sürekli tekrarıyla oluşturulan sarmal simetrik protein kılıflara sahipler. Çiçek virüsü gibi daha büyük virüslerinse çok daha karmaşık yapıları protein kılıfları var. Bu karmaşık yapıları protein kılıfların doğası henüz tam olarak anlaşılabilmiş değil. Bazı virüs grupları konak hücreden tomurcuklanarak ayrılırken önceden kendi proteinlerini de ekledikleri hücre zarından bir parçayı protein kılıfı üzerine alarak hücreden ayrılırlar. Protein kılıfın üzerindeki bu yapı "zarf" olarak isimlendirilir. Zarflı virüsler çevresel koşullara karşı çok daha hassaslar. Lipit yapıdaki zarf sabun gibi temizleyicilerle kolayca bozularak virüs etkisiz hale getirilebilir. Diğer yandan zarflı virüsler konak hücreden tomurcuklanarak birer birer çıktıkları için konağın ölümüne yol açmaz ve çok daha uzun süreli ve dirençli hastalıklara neden olurlar.

Genetik bilgiyi taşıyan nükleik asit yapısı da virüsler de oldukça farklılık ve çeşitlilik gösterir. Tüm diğer canlılardan farklı olarak virüsler tek tip nükleik asit; DNA ya da RNA taşırlar. RNA'nın genetik bilgi taşıma amaçlı kullanımı yeryüzünde sadece virüslere hastır. RNA genoma sahip virüsler, molekülün yapısından dolayı çok daha fazla mutasyona uğrar; dolayısıyla çok daha hızlı değişirler. Bu durum, RNA virüsleriyle mücadelede büyük güçlükler neden olur. Sürekli ve hızla değişen virüse karşı ilaç ve aşuların da durmadan yenilenmesi gerekir. Bazı RNA virüsleri, konak hücre içine girdikten sonra RNA'dan DNA sentezleyecek enzimlerle genomlarını DNA'ya çevirirler. Bazılarıysa genomlarını RNA biçiminde kullanmayı yeğlerler. RNA'da da bir tercih söz konusudur. Virüs RNA'sı anlamlı (artı kutuplu) olabilir; yani doğrudan mesajcı RNA olarak görev yapabilecek durumdaiken, bazıları anlamsızdır. Anlamsız (eksi kutuplu) RNA'dan protein sentezine katılacak mesajcı RNA'ya geçmek için, tamamlayıcı karşıt anlamlı zinci-

## Bazı Önemli Virüs Grupları



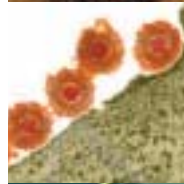
### DNA virüsleri



**Papovavirüsler**  
45-55 nm boyutlarında  
Çift iplikli çembersel DNA  
Zarfsız, ikozaedral protein kılıf  
kopyalama hücre çekirdeğinde gerçekleşir.



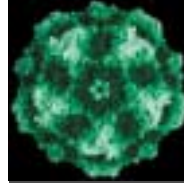
**Adenovirüsler**  
65-70 nm boyutlarında  
Çift iplikli çizgisel DNA  
Zarfsız, ikozaedral protein kılıf  
kopyalama hücre çekirdeğinde gerçekleşir.



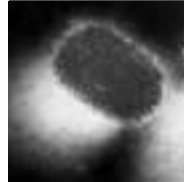
**Herpetovirüsler**  
180-250 nm boyutlarında  
Çift iplikli çizgisel DNA  
Zarflı, ikozaedral protein kılıf  
kopyalama hücre çekirdeğinde gerçekleşir.  
Örnek: *Herpes simplex* (Uçuk virüsü)



**Hepadnavirüsler**  
42 nm boyutlarında, %70 çift iplikli % 30 tek iplikli çembersel DNA  
Zarflı, ikozaedral protein kılıf,  
DNA'sı hücre DNA ile birleşme yeteneğinde  
Örnek: Hepatit B virüsü

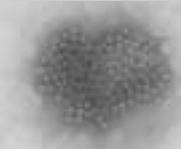








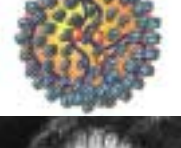




**Parvovirüsler**  
22 nm boyutlarında  
Tek iplikli çizgisel DNA  
Zarfsız, ikozaedral protein kılıf  
kopyalama ve protein kılıf oluşumu hücre çekirdeğinde gerçekleşir.



**Poxvirüsler**  
225-300 nm boyutlarında  
Çift iplikli çizgisel DNA  
Karmaşık yapıları virüsler  
kopyalama hücre sitoplazmasında gerçekleşir.

## RNA virüsleri

	<b>Picornavirüsler</b> 25-30 nm boyutlarında, tek iplikli artı kutuplu RNA, zarflı, iközahedral protein kılıf
	<b>Togavirüsler</b> 60-70 nm boyutlarında, tek iplikli artı kutuplu RNA, zarflı, iközahedral protein kılıf, Örnek:Kızamıkçık virüsü
	<b>Flavivirüsler</b> 45-55 nm boyutlarında, tek iplikli artı kutuplu RNA, zarflı, iközahedral protein kılıf, sitoplazmada replike olur. Örnek: Sarı humma virüsü
	<b>Coronavirüsler</b> 120 nm boyutlu, tek iplikli artı kutuplu RNA, zarflı, sarmal protein kılıf. Örnek: SARS virüsü, soğuk algınlıklarının %10-30'undan sorumlu.
	<b>Reovirüsler</b> 75 nm boyutunda, 10,11,12 parçalı çift iplikli RNA, zarfsız, iközahedral protein kılıf çift tabakalı, RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi taşıyır.
	<b>Rhabdovirüsler</b> 180x75 nm mermi biçimli, tek iplikli eksi kutuplu RNA, sarmal protein kılıf, zarflı. Örnek:Kuduz virüsü
	<b>Filovirüsler</b> 80 nm boyutunda filament biçimli, zarflı, sarmal protein kılıf. Örnek:Ebola virüsü
	<b>Paramyxovirüsler</b> 150 nm boyutunda, tek iplikli eksi kutuplu RNA Örnek:Kızamık virüsü
	<b>Orthomyxovirüsler</b> 80-120 nm boyutlarında, 8 parçalı tek iplikli eksi kutuplu RNA, zarflı, sarmal protein kılıf. Örnek: Grip virüsü
	<b>Bunyavirüsler</b> 100 nm boyutunda, zarflı, sarmal protein kılıf. Örnek: Tatarcık Ateşi virüsü
	<b>Arenavirüsler</b> 110-130 nm boyutlarında Zarflı, Sarmal protein kılıf Viral zarf içinde hücresel ribozomlar bulunur
	<b>Retrovirüsler</b> (RNA tümör virüsleri), 100 nm boyutlarında Artı kutuplu birbirinin aynı iki RNA, Zarflı, İkozahedral protein kılıf, Virion içinde Reverse Transkriptaz enzimi taşıyır. Örnek:HIV

rin sentezlenmesi gerekir. Genomik molekülün yapısal farklılıkları burada da bitmez. DNA'nın ikili sarmal ve RNA'nın tek sarmallı olması, virüsler için geçerli olmayan kurallardan biri. Bakteriler çoğunlukla tek parça, çembelsel DNA'ya (bazen çok parçalı olabilir) ya da çizgisel çift iplikli DNA'ya (*Streptomyces*, *Helicobacter*) sahipken, tüm ökaryotlar (çekirdekli hücreye sahip canlılar) çok parçalı, çizgisel, çift zincirli DNA'ya sahiptir. Virüsler söz konusu olduğundaysa, tek zincirli DNA'dan, çift zincirli RNA'ya, tek ya da çok parçalı, çizgisel ya da halkasal genomlar karmaşık, bir çeşitlilikte bir kombinasyon oluştururlar. Nükleik asitin tipi ne olursa olsun, viral genomlar her zaman çok küçüktür ve virüsler az proteinle çok iş başarmak zorundalar. Virüsün konak hücre içerisinde başarması gerekenler, genomunu kopyalamak, virüsü oluşturmak için gerekli proteinleri sentezleyip bir araya getirmek ve konak hücrenin yapısını ve işlevlerini kendi yararına değiştirmek. Bazı virüsler 10'dan daha az gen taşıdıkları halde tüm bu işleri nasıl başarıyorlar? Virüsler yalnızca konak hücrede bulamayacakları enzim ve proteinler için gerekli bilgileri taşıyıcılar. Protein sentez ve hücre metabolizmasının kilit noktalarına müdahale ederek, sistemi kendilerine hizmet edecek yöne çevirirler. Küçük genom, olabildiğince verimli şekilde kullanılır: Virüs genomunu, sıkıştırılmış bir bilgisayar dosyasına benzetebiliriz. Aynı nükleik asit dizisinin farklı proteinlere dönüşecek şekilde kullanılması, virüslerde oldukça yaygın bir taktiktir.

Konak hücreyi enfekte edebilme yeteneğine sahip tam bir virüs parçasına virion denir. Virion, virüsün hücre dışı biçimi olarak düşünülebilir. Hiçbir yaşamsal etkinliği olmayan virionun görevi, viral genomu bir hücreden diğerine taşımak. Virionun konak hücrenin yüzeyiyle temasıyla virüsün yaşam döngüsü başlar. Konak hücre içinse artık ölüm çok yakındır.

Murat Gülsaçan

**Kaynaklar**  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>  
<http://www.med.sc.edu:85/book/viro-sta.htm>  
[http://www.virology.net/Big\\_Virology/BVHomePage.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html)  
 Simmonds P., The Origin and evolution of hepatitis viruses in humans, *Journal of General Virology* (2001) 82, 693-712  
 Zaitlin M., The Discovery of the Causal Agent of the Tobacco Mosaic Disease, *Discoveries in Plant Biology* 1998 pp.:105-110