

CİLT II *Patogenez ve Kontrol*

Virolojinin

PRENSİPLERİ

BEŞİNCİ BASKIDAN ÇEVİRİ

Jane Flint • Vincent R. Racaniello
Glenn F. Rall • Theodora Hatziioannou
Anna Marie Skalka

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Hikmet Geçkil Prof. Dr. Ekrem Atalan



PALME
YAYINEVİ

CİLT II *Patogenez ve Kontrol*

Virolojinin

PRENSİPLERİ

BEŞİNCİ BASKIDAN ÇEVİRİ

CİLT II *Patogenez ve Kontrol*

Virolojinin

PRENSİPLERİ

BEŞİNCİ BASKIDAN ÇEVİRİ

Jane Flint

Department of Molecular Biology
Princeton University
Princeton, New Jersey

Glenn F. Rall

Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

Vincent R. Racaniello

Department of Microbiology & Immunology
Vagelos College of Physicians and Surgeons
Columbia University
New York, New York

Theodora Hatziioannou

The Rockefeller University
New York, New York

Anna Marie Skalka

Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Prof. Dr. Ekrem Atalan

İnönü Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



**PALME
YAYINEVİ**

Ankara, 2022

PALME YAYINLARI : 2339

Virolojinin Prensipleri/Beşinci Baskıdan Çeviri

Yazarları : Jane Flint, Glenn F. Rall, Vincent R. Racaniello, Theodora Hatzioannou, Anna Marie Skalka

Çeviri Editörleri : Hikmet Geçkil, Ekrem Atalan

Yayın Koordinatörü : H. İbrahim Somyürek

Yayına Hazırlama : **PALME**  **Dizgi-Grafik Birimi**

Yayıncı Sertifika No : 49844

Palme Yayınevi © 2022

ISBN : 978-605-282-838-0

Baskı : Koza Matbaacılık

Basımevi Sertifika No : 45553

Kitabın Özgün Adı : **Principles of Virology, Volume II Pathogenesis and Control - Fifth Edition**

Yazarları : Jane Flint, Glenn F. Rall, Vincent R. Racaniello, Theodora Hatzioannou, Anna Marie Skalka

Yayıncı Firma : John Wiley and Sons, International Rights, Inc., of 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, U.S.A.

Telifi : Copyright © 2020 American Society for Microbiology. All rights reserved.

Copublication by the American Society for Microbiology and John Wiley & Sons, Inc.

This translation published under license with the original publisher John Wiley & Sons, Inc.

Orijinal ISBN : 9781683672852

Türkçe Basım : TURKISH language edition published by PALME YAYINEVİ, Copyright © 2022. All rights reserved.

TÜRKÇE baskısı, PALME YAYINEVİ tarafından yayımlanmıştır. Telif hakkı © 2022. Telif hakları saklıdır.

Illustrations and illustration concepting: Patrick Lane, ScEYence Studios

Cover image: Visual Science

Cover and interior design: Susan Brown Schmidler

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, except as permitted by law. Advice on how to reuse material from this title is available at <http://wiley.com/go/permissions>.

Bu kitabın Türkiye'deki her türlü yayın hakkı PALME YAYINEVİ A.Ş.'ye aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı yasanın hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni olmadan elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz. Yayımlanamaz, depolanamaz.



GENEL DAĞITIM
PALME
YAYINEVİ

Merkez:
A. Adnan Saygun Caddesi,
No.: 10/1 Sıhhiye/ANKARA
Tel.: 312 433 37 57
Faks: 312 433 52 72

Şube 1:
Olgunlar Sokak, No.: 4/5,
Bakanlıklar/ANKARA
Tel. : 312 417 95 28
Faks : 312 419 69 64

Şube 2:
Kazım Dirik Mahallesi, Ankara Caddesi,
No.: 259/C, Bornova/İZMİR
Tel. : 232 343 10 77
Faks : 232 343 10 78

bilgi@palmeyayinevi.com

www.palmeyayinevi.com

*Bu kitabı öğrencilere, şimdiki ve geleceğin bilim insanlarına,
doktorlara ve viroloji alanına ilgi duyan herkese adıyoruz.
Onları hep aklımızda tuttuk.*

*Kitabı ayrıca ailelerimize ithaf ediyoruz:
Jonn, Gethyn ve Amy Leedham
Doris, Aidan, Devin ve Nadia
Eileen, Kelsey ve Abigail
Paul, Stefan ve Havva
Rudy, Jeannie ve Chris*

*Ah, daha bilge ol sen!
Gerçek bilginin sevgiye yol açtığı öğretildi.*

WILLIAM WORDSWORTH
Lines left upon a Seat in a Yew-tree
(Porsuk ağacındaki bir Koltukta kalan çizgiler)
1888

Kitabın Türkçe Çevirisi için, Yazarları Tarafından Yapılan SUNUŞ

Dear Readers:

We were delighted to learn that our textbook was to be translated into Turkish. The diversity of world languages imposes obstacles for fluid communication and sharing of ideas, and therefore the work on the part of the translators to extend access of this book to an entirely new population of readers is greatly appreciated.

Each chapter in the original, English version was written collaboratively and in person. We also sought input from both expert colleagues and our student readers, aiming to make virological principles accessible to all, including those who are new to the field. Consequently, an important goal was to convey not just facts and details, but a sense of the importance and scope of this field. (Readers interested in our joint and comprehensive process are invited to listen to TWIV 662 (<https://www.microbe.tv/twiv/twiv-662>), in which we discuss our philosophy and approach).

We extend sincere thanks to our scientist colleagues who have made the considerable effort to make this translation, and our best wishes to our new readers. May they find inspiration and insight into the world of viruses!

Jane Flint, Ph.D.

Vincent R. Racaniello, Ph.D.

Glenn F. Rall, Ph.D.

Theodora Hatzioannou, Ph.D.

Anna Marie Skalka, Ph.D.

Sevgili Okuyucular:

Ders kitabımızın Türkçeye çevrileceğini öğrenince çok mutlu olduk. Dünya dillerinin çeşitliliği, akıcı iletişim ve fikir paylaşımı için engeller oluşturmaktadır ve bu nedenle çevirmenlerin bu kitabın erişimini tamamen yeni bir okuyucu kitlesine genişletme çalışmaları takdire şayandır.

Orijinal, İngilizce versiyondaki her bölüm, ortaklaşa ve şahsen yazılmıştır. Ayrıca, virolojik prensipleri alanda yeni olanlar da dahil olmak üzere herkes için erişilebilir kılmak için hem uzman meslektaşlarımızdan hem de öğrenci okuyucularımızdan geri bildirimler istedik. Sonuç olarak, önemli bir amaç, yalnızca gerçekleri ve ayrıntıları değil, aynı zamanda bu alanın önemi ve kapsamını da iletmektir. (Ortak ve kapsamlı sürecimizle ilgilenen okuyucular, felsefe ve yaklaşımımızı tartıştığımız TWIV 662'yi (<https://www.microbe.tv/twiv/twiv-662>) dinlemeye davetlidir).

Bu çeviriyi yapmak için büyük çaba sarf eden bilim insanı meslektaşlarımıza en içten teşekkürlerimizi bildirir, yeni okuyucularımıza da en iyi dilekelerimizi sunarız. Virüs dünyasında ilham ve anlam bulmaları dileği ile!

Jane Flint, Ph.D.

Vincent R. Racaniello, Ph.D.

Glenn F. Rall, Ph.D.

Theodora Hatzioannou, Ph.D.

Anna Marie Skalka, Ph.D.

Kitabın Türkçe Çevirisi İçin ÖNSÖZ

En büyük tehdit ve tehlike görünmeyenden gelir: virüsler. Virüsler gezegenimizin görünmeyen çoğunluğudur. Menşei, sayısı ve çeşidi hakkında çok az şey biliyor olsak da, virüsler bulaşıcı hastalıkların küresel yüküne önemli ölçüde katkıda bulunurlar.

Elinizdeki bu kitap, virolojinin son derece değerli ve bilgilendirici bir sunumu olup modern hücre biyolojisi ve immünolojinin arayüzünde bulunur. Kitapta, tüm virüslerde ortak prensipler ve süreçler vurgulanmasının yanında, viral karmaşıklığın genişliğini göstermek için viral çoğalma ve patogeneze benzersiz bir rasyonel yaklaşımla ele alınmıştır.

Dikkat cezbedici tam renkli çizimler ve alanın önde gelen bilim insanlarıyla video röportajlar, filmler ve ilgili konularda heyecan verici Blog yazılarına bağlantılara ek olarak, bu baskı, her bölümde çalışma soruları ve aktif öğrenme bulmacalarının yanı sıra özel ilgi referansları içermektedir. İki ciltlik kitabın her cildi ayrı dersler için veya tek bir derste birlikte kullanılabilir. Kitabın her iki cildinde benzersiz bir EKLER kısmı, sözlük ve İnternet kaynaklarına bağlantılar bulunmaktadır.

Kitabın 1. Cildi, virüslerin moleküler biyolojisine adanmış olup, virüsün hücreye girişinden hücreden salınmasına kadar viral çoğalmanın moleküler süreçlerine odaklanmaktadır. 2. Ciltte ise patogeneze ve kontrol, halk sağlığı, bağışıklık yanıtı, aşılar ve diğer antiviral stratejiler, viral evrim, yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) dâhil yeni ortaya çıkan virüsler ve ayrıca “Terapötik Virüsler” başlıklı yeni bir bölüm de dâhil olmak üzere virüs ve konakçı organizmalar arasındaki etkileşim ele alınmaktadır.

Alanının en ünlü ders kitaplarından biri olan bu kitabın viroloji, mikrobiyoloji ve bulaşıcı hastalıklar alanındaki lisans ve lisansüstü dersler için uygun bir başvuru kaynağı olacağı düşünülmektedir. Kitabın bu 5. baskısının tam da ihtiyaç duyulan bir zamanda, yani DSÖ tarafından küresel çapta bir koronavirüs salgınının ilan edildiği Mart 2020 tarihinden 9 ay sonra okuyucusu ile buluşan “*Principles of Virology*”nin Türkçe çevirisi “*Virolojinin Prensipleri*”ni nispeten kısa bir zamanda ülkemiz öğrenci ve araştırmacılarına sunmaktan büyük mutluluk duyuyoruz.

Teşekkür

Kitabın Türkçe çevirisinin basım öncesi değişik bölümlerini okuyup, değerli görüş ve önerilerini bildiren aşağıdaki meslektaşlarımıza teşekkür etmeyi bir borç biliriz:

Ahmet Koç (Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Ceren Acar (Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Cihan İnan (Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Fatih Kocabaş (Doç. Dr., Yeditepe Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü)
Fatma Nursima Arslan (Dr., University of Leicester, UK)
Halil Kavaklı (Prof. Dr., Koç Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Hatice Güneş (Prof. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Biyoloji Bölümü)
İsmail Demir (Prof. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü)
Korcan Ayata (Dr., University of Basel, Department of Biomedicine, Switzerland)
Leyla Açıık (Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Biyoloji Bölümü)
Mehmet Saltürk (Dr., University of Cologne, Institute for Genetics, Germany)
Mesut Muyan (Prof. Dr., Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü)
Mustafa Akçelik (Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Biyoloji Bölümü)
Onur Çizmecioğlu (Doç. Dr., Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Özgür Şahin (Assoc. Prof., University of South Carolina, Department of Drug Discovery and Biomedical Sciences, USA)
Salih Gencer (Dr., Medipol Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı)
Suna Aydın (Doç. Dr., Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Elazığ)

Ayrıca,

Kitabın paragraf, yazı stili, şekil ve tablo sayı ve konumlarını kontrol eden lisansüstü öğrencilerimiz Arş. Grv. Tuğçe Kaymaz (Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji), Sevim Gürbüz ve Ezgi Karaaslan’a (İnönü Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü) ve kitabın orijinali ile aynı kalitede dizgisinin yapılmasında büyük emeği geçen Palme Yayınevi (Ankara), Dizgi-Grafik Bölümü Koordinatörü Davut Öztürk’e teşekkür ederiz.

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ

(Cilt II)

Prof. Dr. Hikmet Geçkil, Prof. Dr. Ekrem Atalan

İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ÇEVİRİ KURULU

Dr. Mesut Erzurumluoğlu Dr. Mine Köprülü Cambridge Üniversitesi MRC Epidemiyoloji Ünitesi	BÖLÜM 1 Toplumlar ve Enfeksiyonlar: Tarih ve Epidemiyoloji
Prof. Dr. Sezai Türkel Bursa Uludağ Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 2 Enfeksiyonlara Karşı Bariyerler
Prof. Dr. Ali Osman Beldüz Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü	BÖLÜM 3 Erken Konakçı Yanıtı: Hücre-Otonom ve Doğuştan Gelen Bağışıklık
Dr. Gökhan Çıldır Güney Avustralya Üniversitesi Kanser Biyolojisi Merkezi	BÖLÜM 4 Adaptif Bağışıklık ve Hafızanın Oluşması
Prof. Dr. Asuman Sunguroğlu Ankara Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü	BÖLÜM 5 Motifler ve Patogenez
Prof. Dr. Naci Değerli Cumhuriyet Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 6 Hücresel Transformasyon ve Onkogenez
Doç. Dr. Umut Şahin Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 7 Aşılar
Prof. Dr. Zihni Demirbağ Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü	BÖLÜM 8 Antiviral İlaçlar
Prof. Dr. Yusuf Tutar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Temel Eczacılık Bölümü	BÖLÜM 9 Terapötik Virüsler
Dr. Öğr. Üyesi Çağatay Tarhan İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 10 Virüslerin Evrimi
Prof. Dr. E.Ş. Nazlı Arda, Prof. Dr. Evren Önay Uçar, Dr. Öğretim Üyesi Murat Pekmez İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 11 Yeni Virüslerin Ortaya Çıkması
Prof. Dr. Işıl Aksan Kurnaz Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 12 İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü Tip 1 Patogenezi
Prof. Dr. Süleyman Aydın Fırat Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	BÖLÜM 13 Sıra Dışı Enfeksiyon Ajanları
Prof. Dr. Ekrem Atalan İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	EKLER

İçindekiler

Önsöz	xix
Teşekkür	xxiii
Yazarlar Hakkında	xxiii
Sıkça Geçen Yapılar için Anahtar	xxv

1 Toplumlar ve Enfeksiyonlar: Tarih ve Epidemiyoloji 2

Viral Patogeneze Giriş 3

Viral Patogenezin Kısa Tarihi 4

Mikroplar ve Sebep Oldukları Hastalıklar Arasındaki İlişki	4
Keşfedilen İlk İnsan Virüsleri ve Şansın Bu Keşiflerdeki Rolü	5
Yeni Yöntemler Hastalıkların Nedenleri Olarak Virüslerin Araştırılmasını Kolaylaştırıyor	7

Tarihte Viral Salgınlar 8

Tarihin Akışını Değiştiren Salgınlar:	
1793'te Philadelphia'daki Sarıhumma Salgını	9
DNA Dizilemeyle Salgın Takibi: Batı Nil Virüsünün Batı Yarımküreye Yayılması	10
Zoonotik Enfeksiyonlar ve “Yeni” Virüslerin Yol Açtığı Salgınlar	11
Viral Salgınların Hayvancılığa Verdiği Ekonomik Zarar	12
Nüfus Yoğunluğu ve Yaygın Taşımacılık Virüs Yayılımını Hızlandırıyor	12
Ön Saflardaki Sağlık Hizmetlerine Odaklanma: Afrika'da Ebola virüsü	12
Enfeksiyona Bağlı Bir Doğum Kusurunun Ortaya Çıkışı: Zika Virüsü Brezilya'da	13

Epidemiyoloji 14

Temel Kavramlar	14
Epidemiyologların Kullandığı Metotlar	17
Sürveyans (Gözetim Altında Tutma)	17
Network Teorisi ve Pratik Uygulamaları	20

Bir Virüsün Bir Popülasyonu Enfekte Etme Yeteneğini Etkileyen Parametreler 20

Coğrafya ve Nüfus Yoğunluğu	20
İklim	23

Perspektifler	26
Kaynakça	27
Çalışma Sorular	28

2 Enfeksiyonlara Karşı Bariyerler 30

Giriş 31

Enfeksiyon ve Bağışıklığa Genel Bakış 31

Bir Enfeksiyonu Bařlatan Ustalarla Satranç Oyunu 31

Bir Enfeksiyonun Başlatılması 33

Başarılı Bir Enfeksiyon Konakçı Savunmasını Deęiřtirmeli veya Baypas Etmelidir 34

Deri 34

Solunum Sistemi 35

Sindirim Sistemi 38

Gözler 41

Ürogenital Sistem 42

Plasenta 42

Viral Tropizm 43

Viral Reseptörlere Erişim 44

Enfeksiyon Döngüsünü Düzenleyen Diğer Konakçı-Virüs Etkileşimleri 44

Konakçı Boyunca Yayılma 45

Hematojen Yayılma 47

Nöral Yayılma 50

Organ İstilası 51

Sinüzoidlerle Organlara Giriş 51

Sinüzoid İçermeyen Organlara Giriş 51

Yoęun Bazal Membran İçeren Organlar 53

Deri 53

Virüs Partiküllerinin Dışarıya Atılması 54

Solunum salgıları 54

Tükürük 55

Dışkı 55

Kan 56

İdrar 56

Meni 56

Süt 56

Deri lezyonları 56

Göz yařları 56

Perspektifler 57

Referanslar 58

Çalışma Soruları 59

3 Erken Konakçı Yanıtı: Hücre-Otonom ve Doğuştan Gelen Bağışıklık 60

Giriş 61

İlk Kritik Anlar: Bir Hücre Virüs Enfeksiyonunu Nasıl Tespit Eder 62

- Viral Giriş Reseptör Etkileşimi ile İndüklenen Hücre Sinyali 63
- Mikropla İlişkili Moleküler Motiflerin Reseptör Aracılı Tanınması 64

Hücrenin İntrinsik Savunmaları 70

- Apoptoz (Programlı Hücre Ölümü) 70
- Programlı Nekroz (Nekroptoz) 75
- Otofaji 77
- Epigenetik Susturma 77
- Virüsün Çoğalmasını Kısıtlayan Konakçı Proteinleri (Restriksiyon Faktörleri) 79
- RNA İnterferans 83
- CRISPR 83
- İntrinsik ve Doğuştan Gelen Bağışıklık Arasındaki Süreklilik 83

Doğuştan Gelen Bağışıklık Tepkisinin Salgılanan Aracıları (Mediatörler) 83

- Sitokin Fonksiyonlarına Genel Bakış 85
- Erken Uyarı ve Eylem Sitokinleri Olarak İnterferonlar 86
- Kemokinler 94

Doğuştan Bağışıklık Tepkisi 96

- Monositler, Makrofajlar ve Dendritik Hücreler 97
- Kompleman 97
- Doğal Katil (NK) Hücreler 99
- Viral Enfeksiyonlarla İlgili Diğer Doğuştan Gelen Bağışıklık Hücreleri 101

Perspektifler 103

Referanslar 104

Çalışma Soruları 106

4 Adaptif Bağışıklık ve Hafızanın Oluşması 108

Giriş 109

Konakçı Cevabının Özellikleri 109

- Hız 109
- Çeşitlilik ve Özgüllük 110
- Hafıza 110
- Kendi Kendini Kontrol 111

Lenfosit Gelişimi, Çeşitliliği ve Aktivasyonu 111

- Hematopoietik Kök Hücre Soyu 111
- Adaptif Bağışıklığın İki Kolu 112

Adaptif Cevabın Ana Eftörleri: B ve T Hücreleri	112
Çeşitli Reseptörler B ve T Hücrelerine Antijen Özgüllüğü Kazandırır	118
Enfeksiyon Bölgesindeki Olaylar Adaptif Yanıt için Zemin Oluşturur	120
Viral Proteinlerin Profesyonel Antijen Sunan Hücreler Tarafından Alınması Proenflamatuar Sitokinlerin Üretilmesine ve Enflamasyonun Tesisine İmkan Sağlar	120
Aktive Olmuş Antijen Sunan Hücreler Enfeksiyon Bölgesinden Ayrılır ve Lenf Bezlerine Göç Ederler	122
Antijen İşlenmesi ve Sunumu	125
Profesyonel Antijen Sunucu Hücreler Kostimülasyon Yoluyla Aktivasyonu İndükler	125
Sınıf I ve Sınıf II MHC Proteinleri ile Antijen Sunumu	125
Lenfosit Aktivasyonu Aşırı Hücre Çoğalmasını Tetikler	128
CTL (Hücre-Aracılı) Yanıt	130
CTL'ler Virüs ile Enfekte Olmuş Hücreleri Parçalar	130
CTL Çoğalmasının Kontrolü	132
Enfeksiyonun CTL Tarafından Öldürme Olmadan Kontrolü	134
Cilt Kızarıklıkları ve Döküntüleri	134
Hümmoral (Antikor) Cevap	136
Antikorlar Plazma Hücreleri Tarafından Yapılırlar	136
Antikorların Çeşitleri ve İşlevleri	137
Virüslerin Antikorlarla Nötralizasyonu	137
Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksiste: Spesifik Olmayan Hücrelerce Spesifik Öldürme	140
Bağışıklık Hafızası	141
Perspektifler	142
Referanslar	143
Çalışma Soruları	145
Bulmaca	146

5 Motifler ve Patogenez 146

Giriş	147
İnsan Hastalıkları İçin Hayvan Modelleri	147
Enfeksiyon Motifleri	151
Kuluçka Süreleri	151
Çoğalma Matematiğinin Enfeksiyon Motifleri ile Korelasyonu	152
Akut Enfeksiyonlar	152
İnatçı Enfeksiyonlar	155
Latent Enfeksiyonlar	163
Sahte Enfeksiyonlar	170
Transforme Edici Enfeksiyonlar	171
Viral Virölans	171
Viral Virölansın Ölçümü	171

Virülansa Katkıda Bulunan Viral Genleri Tanımlama Yaklaşımları	171
Viral Virülans Genleri	173

Patogenez 176

Enfekte Hücre Lizisi	176
İmmünopatoloji	177
Viral Enfeksiyonla İmmünsüpresyonun Uyarılması	181
Onkogenez	183
Moleküler Taklit	183

Perspektifler 183

Referanslar 185

Çalışma Soruları 186

Bulmaca 186

6 Hücresel Transformasyon ve Onkogenez 188

Giriş 189

Transforme Olmuş Hücrelerin Özellikleri	189
Hücre Çoğalmasının Kontrolü	193

Onkojenik Virüsler 197

Onkojenik Virüslerin Keşfi	197
Transforme Olmuş Hücrelerde Viral Genetik Bilgi	200
Transforme Edici Viral Genlerin Kökeni ve Doğası	205
Transforme Edici Viral Proteinlerin İşlevleri	206

Transforme Edici Viral Proteinler Tarafından Hücresel Sinyal İletim Yolaklarının Aktivasyonu 206

Hücreden Sağlanan Viral Sinyal Molekülleri	207
Hücresel Sinyal İletim Proteinlerinin Üretiminin veya Aktivitelerinin Değiştirilmesi	209

Transforme Edici Viral Proteinler Tarafından Hücre Döngüsü Kontrol Yolaklarının Bozulması 215

RB Proteini Tarafından Uygulanan Kısıtlama Noktası Kontrolünün Kaldırılması	215
Virüs-Spesifik Siklinlerin Üretimi	218
Siklin-Bağımlı Kinaz İnhibitörlerinin İnaktivasyonu	218

Transforme Olmuş Hücrelerin Boyutları Artar ve Hayatta Kalırlar 218

Transforme Olmuş Hücrelerin Sağkalımlarına İzin Veren Mekanizmalar	219
--	-----

Tümör Oluşumu Transforme Olmuş Hücrelerin Özelliklerinde Ek Değişiklikler Gerektirir 221

Bağışıklık Savunmalarının İnhibisyonu	222
---------------------------------------	-----

İnsan Tümör Virüsleri Tarafından Diğer Transformasyon ve Onkogenez Mekanizmaları 222

Transdüktif Olmayan Onkogenik Retrovirüsler: Çok Uzun Süre Gizli Kalan
Tümörijeniz 222

Hepatit Virüsleri ile Onkogeneiz 223

Perspektifler 225

Referanslar 226

Çalışma Soruları 228

7 Aşılar 230

Giriş 231

Aşılamanın Kökenleri 231

Çiçek Hastalığı: Tarihsel bir Perspektif 231

Dünya Çapında Yapılan Aşı Programları Çarpıcı Biçimde Etkili Olabilir 232

Aşıların Temel Öğeleri 237

Bağışıklama Aktif ya da Pasif Gerçekleşebilir 237

Aktif Aşılama Stratejileri Bağışıklık Hafızasını Uyarır 238

Temel Zorluk 243

Aşı Yapma Bilimi ve Sanatı 243

İnaktive Edilmiş Virüs Aşıları 244

Atenüe (Zayıflatılmış) Virüs Aşıları 247

Subünite Aşılar 250

Virüs-Benzeri Partiküller 252

Nükleik Asit Aşıları 253

Aşı Teknolojisi: Uygulama ve Antijenliği Artırma 254

Adjuvanlar Bir Bağışıklık Yanıtı Tetikler 254

Uygulama ve Formülasyon 254

İmmünoterapi 255

Devam Etmekte Olan AIDS Aşısı Arayışı 255

Perspektifler 256

Referanslar 257

Çalışma Soruları 259

Bulmacası 259

8 Antiviral İlaçlar 260

Giriş 261

Antiviral İlaç Keşfinin Kısa Bir Tarihi 261

Antiviral Bileşiklerin Keşfi 262

Antiviral Keşfin Lügatı 262

Antiviral Bileşiklerin Taranması 264

Hesaplamalı Yaklaşımlarla İlaç Keşfi 266

“AR” ve “GE” arasındaki Fark 269

İlaç Direnci 271

Antiviral İlaç Örnekleri 272

- Virüs Tutunma ve Girişine Karşı İnhibitörler 272
- Viral Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri 275
- Viral Poliproteinlerin İşlenmesinin ve İnşasının İnhibisyonu 282
- Virüs Partikül Salınımının İnhibisyonu 284

Antiviral İlaç Geliştirme Hedeflerinin Genişletilmesi 284

- Tutunma ve Giriş İnhibitörleri 286
- Nükleik Asit Esaslı Yaklaşımlar 286
- Proteazlar ve Nükleik Asit Sentezi ve İşleme Enzimleri 287
- Virüs Partikül Oluşumu 287
- Mikrobisitler 287

Antiviral Başarının İki Hikayesi 287

- Kombinasyon Terapisi 288
- Aşılması Gereken Güçlükler 290

Perspektifler 291**Referanslar 294****Çalışma Soruları 295****9 Terapötik Virüsler 296****Giriş 297****Faj Terapisi 297**

- Tarihçe 297
- Faj Terapisinin Avantajları ve Kısıtlamaları 298
- Klinik Uygulamalar ve Hastalığı Önleme 298
- Gelecekle İlgili Beklentiler 301

Onkolitik Hayvan Virüsleri 302

- Kişisel Deneyimden Kontrollü Klinik Araştırmalara 302
- Onkolitik Virüslerin Rasyonel Tasarımı 304
- Klinik Olarak Onaylanmış İki Onkolitik Virüs 307
- Gelecekle İlgili Beklentiler 308

Gen Terapisi 308

- Giriş 308
- Retroviral Vektörler 309
- Adenovirüs-İlişkili Virüs Vektörleri 316
- Gelecekle İlgili Beklentiler 321

Aşı Vektörleri 322

- DNA Virüsleri 322
- RNA Virüsleri 325

Perspektifler 328**Referanslar 330****Çalışma Soruları 331**

10 Virüslerin Evrimi 332

Virüslerin Evrimi 333

Virüs Populasyonları Nasıl Evrimleşir? 333

- Virüslerin Ayırt Edilebilen İki Genel Hayatta Kalma Stratejisi Vardır 333
- Enfekte Hücrelerde Çok Sayıda Viral Döl (Progeni) ve Mutant Üretilir 334
- Türümsü (Quasispecies) Kavramı 335
- Genetik Kayma ve Genetik Sürüklenme 338
- Virüslerin Evrimini Sınırlayan Temel Özellikleri 339
- Virüs Evriminin İzlediği İki Genel Yol 339
- Virülansın Evrimi 340

Virüslerin Kökeni 342

- Ne Zaman ve Nasıl Ortaya Çıktılar? 342
- Günümüz Ökaryotik Virüslerinin Evrimi 342

Konakçı-Virüs İlişkileri Evrimi Yönlendirir 348

- DNA Virüsleriyle Konakçıları Arasındaki İlişkiler 348
- RNA Virüsleriyle Konakçıları Arasındaki İlişkiler 350
- Konakçıyla Virüs Arasındaki “Silahlanma Yarışı” 351

Paleovirolojiden Öğrenilen Dersler 353

- Endojen Retrovirüsler 353
- Diğer RNA Virüsü Genomlarından Kaynaklanan DNA Fosilleri 355
- DNA Virüslerinden Gelen Endojen Diziler 355
- Virüs Evriminin Kısa Dönemli Hızına Karşılık Uzun Dönemli Hızı 358

Perspektifler 358

Referanslar 359

Çalışma Soruları 360

11 Yeni Virüslerin Ortaya Çıkışı 362

Konakçı-Virüs Etkileşim Yelpazesi 363

- Kararlı Etkileşimler 363
- Evrilen Konakçı-Virüs Etkileşimi 364
- Çıkamaz-yol (“Dead-End”) Etkileşimi 364
- Dirençli Konakçı 366

Yeni Konakçılarla Karşılaşma: İnsanlar Enfeksiyon için Sürekli Yeni Ortamlar Sağlar 368

Hayvandan İnsana Bulaşma için Genel Kaynaklar 370

Yeni Virüslerin Ortaya Çıkışının Nedenlerini Gözler Önüne Seren Viral Hastalıklar 372

- Çocuk Felci: Modern Sanitasyonun Beklenmedik Sonuçları 372
- Virüslerin Naif Popülasyonlara Girişi 372
- Hantavirüs Akciğer Sendromu: Değişen Hayvan Popülasyonları 374
- Şiddetli Akut ve Orta Doğu Solunum Yolu Sendromları (SARS ve MERS): Zoonotik Koronavirüs Enfeksiyonları 374

Mutasyon, Rekombinasyon veya Reasortmanın

Yeni Virüslerin Ortaya Çıkışına Katkısı 376

- Köpek Parvovirüsleri: İki Amino Asit Değişikliği ile Konakçı Aralığının
Kediden Köpeğe Değişmesi 376
- İnfluenza Epidemisi ve Pandemileri: Reasortman Yoluyla Bağışıklık Yanıtından
Kurtulma 376

Yeni Teknolojiler Daha Önce Bilinmeyen Virüsleri Ortaya Çıkartıyor 378

- Bağışlanmış Kanlarda Hepatit Virüsleri 378
- Virüs Keşfinde Bir Devrim 380

Algılar ve Olasılıklar 381

- Virüs İsimleri Yanılgıya Yol Açabilir 382
- Tüm Virüsler Önemlidir 382
- Bir Sonraki Viral Pandemiyi Tahmin Edebilir miyiz? 382
- Yeni Ortaya Çıkan Virüs Enfeksiyonlarının Önlenmesi 383

Perspektifler 384

Referanslar 384

Çalışma Soruları 385

12 İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü Tip 1 Patogenezi 386

Giriş 387

- AIDS'in dünya çapındaki etkisi 387

HIV-1 bir Lentivirüstür 387

- Keşfi ve Karakterizasyonu 387
- HIV-1 Çoğalma Döngüsünün Kendine Has Özellikleri ve HIV-1 Proteinlerinin
İşlevi 390
- Viral Kapsit Yerleşik Savunma Mekanizmalarına Karşı Koyar 398

Giriş ve Yayılım 400

- Hücreye Giriş 400
- Vücuda Giriş 401
- İnsan Popülasyonunda Yayılım 402

Enfeksiyonun Gidişatı 403

- Akut Faz 403
- Asemptomatik Faz 406
- Semptomatik Faz ve AIDS 406
- HIV-1'in Diğer Doku ve Organlara Etkisi 406

Virüs Çoğalması 408

- Tedavi Olmaması Durumundaki Dinamikler 408
- Tedavi Sürecinde Virüs Çoğalma Dinamiği 408
- Latentlik 410

HIV-1'e Karşı Bağışıklık Yanıtı 411

- Doğuştan Gelen Yanıt 411
- Humoral Yanıt 411

HIV-1 ve Kanseri 412

- Kaposi Sarkoma 412

B-Hücreli Lenfomalar 413
Anogenital Karsinomlar 413

Tedavi ve Önlemeye Yönelik Beklentiler 414

Antiviral İlaçlar 414
İnatçı ve Latentlik Problemleriyle Başa Çıkmak 415
Gen Tedavisi Yaklaşımları 415
Bağışıklık Sistemi Temelli Tedaviler 417
Antiviral İlaç Profilaksisi 417

Perspektifler 417

Referanslar 418

Çalışma Soruları 419

13 Sıra Dışı Enfeksiyon Ajanları 420

Giriş 421

Viroidler 421

Replikasyon 421
Dizi (Sekans) Çeşitliliği 424
Hareket 424
Patogenez 425

Satellit (Uydu) Virüsler ve RNA'lar 425

Replikasyon 426
Patogenez 426
Hepatit Delta Virüsü 426

Prionlar ve Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopatiler 427

Scrapie 427
Scrapie Ajanının Fiziksel Özellikleri 429
İnsan TSE'leri 429
TSE Patogenezinin Ayırıcı Özellikleri 429
Prionlar ve *prnp* Geni 429
Prion Suşları 434
Sığır Süngerimsi Ensefalopatisi 435
Kronik Tükenmişlik Hastalığı 436
Prion Hastalıklarının Tedavisi 437

Perspektifler 438

Referanslar 439

Çalışma Soruları 439

**EK Seçilmiş İnsan Virüslerinin
Epidemiyolojisi ve Patogenez 441**

Sözlük 471

İndeks 477

Önsöz

Sanırım tüm insan girişimlerinde olduğu gibi bilimsel çabanın kalıcı amacı, evrenin anlaşılır bir görünümünü elde etmektir. Modern bilimin en büyük keşiflerinden biri, parça parça bilgi ve özellikle de gerçeklerin birikimiyle onun amacına ulaşamayacağıdır. Bir fenomeni anlamak, ya bir fenomen kategorisini anlamaktır, ya da hiçbir şey anlamamaktır. Anlayışa yaratıcı eylemlerle ulaşılır.

A. D. HERSHEY
Carnegie Enstitüsü Yıllığı 65

Bu ders kitabının beş baskısı da yazarların virolojiye giriş öğretmek için en iyi yaklaşımın, paylaşılan ilkeleri vurgulamak olduğu felsefesine göre yazılmıştır. Bir dizi temsili virüsle gösterilen viral üreme döngüsünün ortak adımlarının incelenmesi ve bu virüslerin hastalığa neden olabileceği mekanizmaların dikkate alınması, bu bulaşıcı ajanların biyolojisine bütünlük bir genel bakış sağlar. Bu tür bilgiler, tek tek virüsler hakkında bir dizi gerçek öğrenilerek elde edilemez. Sonuç olarak, bu kitabın ana amacı, virüs biyolojisinin temel ilkelerini tanımlamak ve tasvirdir.

Bilgi açısından zengin bu çağda, herhangi bir virüsü tanımlayan veri miktarı, hem öğrenci hem de uzman için sindirilemez olmasa da çok büyük olabilir. Giderek daha az şey hakkında daha çok yazma isteği, indirgemeci bilimin laneti ve öğrenciler tarafından kullanılması amaçlanan ders kitapları yazarların belasıdır. Beşinci baskıda, temel ilkeleri ortaya çıkarmak amacıyla bilgiyi damıtmaya devam ederken, bilginin nasıl elde edildiğine dair açıklamalar ve okuyucularımızın birincil literatürü keşfetmesini teşvik edecek araçlar sunmaya devam ediyoruz. “Bilgi Kutuları”, temel ilkeleri vurgulamak ve terminoloji açıklamalarından öncü deneylerin açıklamalarına kadar ilgili ek materyaller sağlamak için kullanılmıştır. Amacımız, gerçekleri ve rakamları sıralamak yerine süreci ve stratejiyi aydınlatmaktır. Kitabı okunabilir hale getirme çabasında, örnek olarak kullanılan virüsleri seçimimizde seçici davrandık. Bu bağlamda, ansiklopedik *Felds’ Virology* [Knipe DM, Howley PM (ed). 2020. *Felds’ Virology*, 7. baskı. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA], belirli virüs ailelerinin ayrıntılı incelemeleri için bir kaynak olarak önerilir.

Neler Yeni?

Bu baskı, yazar ekibine yeni bir arkadaşımızın katılımı ile öne çıkmaktadır. Yeni üyemiz Theodora Hatzioannou, retroviroloji, virüslerin hücreye girişi ve içsel bağışıklık konusunda uzmanlığının yanı sıra dikkatli okuyucunun göreceği gibi antik Yunan mitolojisi ve felsefesine dair otoriteyi cömertçe kitap boyunda serpiştiriyor. Cilt II’ye “Terapötik Virüsler” adlı

önemli bir yeni bölüm ekledik. Bölümlerin çoğu, virüslerin nasıl çoğaldığını ve hem hücre hem de konakçıda kargaşaya nasıl neden olduklarını tanımlarken, bu yeni bölüm, virüslerin tümör hücrelerini ortadan kaldırmak, terapötik genleri belirli hücrelere ulaştırmak ve aşı cephaneliğimizi genişletmek için nasıl yararlı olabileceğini tartışarak, virüs aracılı hastalıkların önlenmesi için durumu tersine çeviriyor.

Yazarlar, sürekli olarak bu kitabı çoğu lisans, yüksek lisans öğrencisi ve doktora sonrası araştırmacı olan okuyucularımız için kolayca anlaşılabilir ve ilgili hale getirmek için çabal-makatadır. Sonuç olarak, bu basım için, bölümlerimiz hakkında rehberlik ve yorum yap-mak, kavramların net bir şekilde açıklanmasını ve kitabın ilgi uyandırmasını sağlamak için bu kursiyerlerin yirmiden fazlasının yardımını aldık. Bu benzersiz editörler grubu, tama-men elden geçirilmiş ve güncel bölümlerimizin ve eklerimizin tasarımında oynadıkları rol paha biçilmez olup, bakış açılarını paylaştıkları için onlara özel bir teşekkür borçluyuz.

Kitaptaki yeni bir özellik, bir dizi çalışma sorusunun ve/veya bazı durumlarda bulmaca-ların ve her bölümün açık anlaşılmasına yardımcı olacak anahtar prensiplerin dahil edilme-sidir. Bu kısım, her bölümün girişinde başlayarak temel kavramları birleştirmeye odaklanan Prensipleri tamamlanmaktadır.

Son olarak, SARS-CoV-2 salgını basıma hazırlanırken başlamış olsa da, bu küresel bela-nın epidemiyolojisi, ortaya çıkışı ve replikasyonu ile ilgili bölümlere yapılan eklerin yanı sıra aşı geliştirme ile ilgili bazı umut verici bilgileri de ekledik. Açık olan şu ki, virüslerin konak-çılarını nasıl etkilediğinin artık her zamankinden daha fazla takdir edilmesi, sadece akade-mik bir uğraşı değil, tam anlamıyla bir ölüm kalım meselesidir. Hasta bakım ortamlarında hizmet veren herkese minnettarız.

İki Ayrı Ancak Bütünleşik Ciltte Öğretilen Prensipler

Cilt I, viral çoğalmanın moleküler biyolojisini kapsarken, Cilt II, viral patogenez, virüs en-feksiyonlarının kontrolü ve virüs evrimi üzerine odaklanmaktadır. İki ciltlik organizasyon, pedagojide doğal bir kırılmayı takip eder ve hem öğrenciler hem de eğitmenler için önemli ölçüde esneklik ve fayda sağlar. İki cilt içerik olarak farklılık gösterir, ancak stil ve sunum açısından entegre edilmiştir. Her iki cilt için bölümleri ve ekleri güncelleme için yanı sıra, materyali daha verimli bir şekilde düzenledik ve yukarıda belirtildiği gibi, alan için heyecan verici bir yönü yansıttığına inandığımız yeni bir bölüm ekledik. Her bölüm için Web siteleri, sesli kayıtlar (*podcasts*), blog gönderileri ve filmleri içeren İnternet kaynaklarına bağlantılar verilmekte; dijital sürüm, bu materyallere tek tıklamayla erişim sağlamaktadır.

Önceki baskılarımızda olduğu gibi, kitaba dahil edilmek üzere bazı fikirleri kendi öğret-tiğimiz sınıflarımızda test ettik. Diğer viroloji eğitmenlerinden ve öğrencilerinden de yapıcı yorumlar ve öneriler aldık. Okurlarımızdan gelen geri bildirimler, özellikle yazım hatalarını bulmada, kafa karıştırıcı veya karmaşık çizimleri netleştirmede ve içerikteki tutarsızlıklara işaret etmede yararlı oldu.

Okunabilirlik için, referanslar metin içine yerleştirilmemiştir; her bölüm, belirli konuları takip etmek isteyen okuyucular için ilgili kitapların, derleme makalelerinin ve seçilmiş araş-tırma makalelerinin güncellenmiş bir listesi ile sona ermektedir. Bu baskıda yeni olan, alıntı yapılan özel ilgi makalelerinin her birindeki temel mesajların kısa açıklamalarla verilmesi-dir. Son olarak, her cilt temel terimlerden oluşan genel bir sözlüğe sahiptir.

Bu iki cilt, tüm virüslerin üreme stratejilerini, enfeksiyonların bir konakçı içinde nasıl yayıldığını ve popülasyonlarda nasıl korunduğunu ana hatlarıyla açıklamaktadır. Öncelikle hayvan virüslerine odaklandık, ancak bitki, bakteri ve arkelerde çoğalan virüslerle ilgili araştırmalardan gelen bilgilerden yararlandık.

Cilt I: Viroloji Bilimi ve Virüslerin Moleküler Biyolojisi

Bu cilt, enfekte olmuş bir konakçı hücrede meydana gelen moleküler süreçleri incelemeket-dir. Bölüm 1 genel bir giriş ve tarihsel bir bakış açısı sağlamakta ve virüslerin özgün özellik-

lerinin açıklamalarını içermektedir. Daha sonra, viral yayılma için ortak bir strateji kavramı da dahil olmak üzere virolojinin temelini oluşturan birleştirici ilkeler açıklanmaktadır. Bulaşıcı (enfeksiyöz) döngünün prensipleri, virüslerin kültürünü yapmak ve tayin etmek için temel tekniklerin açıklamaları ve tek-adımlı büyüme döngüsü kavramı Bölüm 2’de sunulmuştur.

Viral genomların ve genetiğin temelleri, genom replikasyonu ve mRNA sentezi için şaşırtıcı derecede sınırlı viral stratejiler repertuarına genel bir bakış, Bölüm 3’ün konularıdır. Viral genomun hem korunmasını hem de dağıtımını sağlama bağlamında hücre dışı virüs partiküllerinin mimarisi Bölüm 4’te ele alınmaktadır. Bölüm 5 ila 13, tek bir hücrede virüslerin üreme döngüsünün ortak adımlarını karakterize eden, genetik bilginin kodunun çözülmesinden genom replikasyonuna ve soy virionlarının üretimine kadar geniş bir moleküler süreç yelpazesini ele almaktadır. Bu ortak adımların çeşitli ancak örnek teşkil eden virüslerle enfekte olmuş hücrelerde nasıl gerçekleştirildiğini açıklarken, ortak prensipleri tanımlıyoruz. Cilt I, virüs enfeksiyonunun konakçı hücre üzerindeki belirgin ve genellikle geri döndürülemez etkisini göstermek için, hücresel yanıtların entegre bir tanımını sunan bir bölümle sona ermektedir.

Cilt I’in sonundaki ek, kitapta tartışılan ana virüs ailelerinin üyeleri için viral üreme döngülerinin kısa açıklamalarını sağlamaktadır. Bireysel bölümleri okurken, bir referans kaynağı olması ve belirli konuların, seçilen virüslerin genel bulaşıcı döngüleri ile ilgili olabileceği uygun bir görsel araç olması amaçlanmıştır.

Cilt II: Patogenez, Kontrol ve Evrim

Bu cilt, virüsler ve konakçı organizmalar arasındaki etkileşimi ele almaktadır. Bölüm 1’de, epidemiyoloji disiplini tanıtır ve bir popülasyonun duyarlılığının nasıl kontrol edilip ölçüldüğünü belirleyen temel hususları ele alıyoruz. Virüs enfeksiyonlarının önündeki fizyolojik engeller ve virüslerin bir konakçıya ve diğer konakçılara nasıl yayıldığı Bölüm 2’nin konularıdır. Hücre otonom (içsel) ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını içeren enfeksiyona erken konakçı tepkisi 3. Bölümün konuları olup, sonraki bölüm patojene göre uyarlanmış adaptif immün savunmaları ve bağışıklık hafızayı işlemektedir. Bölüm 5, hücreler ve konakçılar içindeki klasik virüs enfeksiyonu kalıplarına ve virüslerin hastalığa neden olduğu sayısız yollara odaklanmaktadır. Bölüm 6’da, kültürdeki hücreleri dönüştüren ve hayvanlarda onkogenezi (tümör oluşumunu) destekleyen virüs enfeksiyonlarını tartışıyoruz. Daha sonra, enfeksiyonun tedavisi ve kontrolünün altında yatan prensipleri ele alıyoruz. Bölüm 7 aşılara odaklanmıştır ve Bölüm 8 antiviral ilaç keşfinin yaklaşımlarını ve zorluklarını tartışmaktadır. Bu baskının yeni bölümü olan Bölüm 9’da, virüslerin terapötik ajanlar olarak hızla genişleyen uygulamalarını açıklıyoruz. Virüslerin kökeni, viral evrimin itici güçleri ve konakçı-virüs çatışmaları Bölüm 10’un konularıdır. Ortaya çıkan virüs enfeksiyonlarının ilkeleri ve insanoğlunun salgın ve pandemik viral enfeksiyonlarla ilgili deneyimleri Bölüm 11’de ele alınmaktadır. Bölüm 12 Sadece dünya çapındaki en ciddi güncel salgının nedensel ajanı olduğu için değil, aynı zamanda insan bağışıklık savunmalarıyla benzersiz ve bilgilendirici etkileşimleri nedeniyle tamamen insan bağışıklık yetmezlik virüsü tip 1’e, yani “AIDS virüsü”ne adanmıştır. Cilt II, olağandışı bulaşıcı ajanlar, viroidler, satellitler (uydular) ve prionlarla ilgili bir bölümle sona ermektedir.

Cilt II’nin Eki, yaygın insan virüslerinin patogenezinin anlık görüntülerini vermektedir. Bu ek, bu baskıda tamamen yeniden tasarlandı ve şimdi patogenez, aşı ve antiviral seçenekleri ve enfeksiyonun insan vücudundaki seyrini tanımlayan paneller içeriyor. Bu tutarlı format, öğrencilerin bilgileri daha kolay bulmasına ve seçilen virüslerin özelliklerini karşılaştırmasına olanak sağlamalıdır.

For some behind-the-scenes information about how the authors created the previous edition of *Principles of Virology*, see: http://bit.ly/Virology_MakingOf.

Yazarların *Principles of Virology*’nin önceki baskısını nasıl oluşturdukları hakkında bazı sahne arkası bilgileri için bkz. : http://bit.ly/Virology_MakingOf.

Teşekkür

Prensiplerin bu iki cildi, birçok kişinin yardımı ve katkısı olmaksızın oluşturulamaz ve revize edilmezdi. Viroloji alanındaki meslektaşlarımızdan ve kitabı kullanan öğrencilerden gelen sürekli teşvik için müteşekkirimiz. Kitabı gelişen tezahürleriyle gözden geçirmek için önemli ölçüde zaman ve çaba harcayan meslektaşlarımıza da içten teşekkürlerimizi sunarız. Virolojinin öğretilmesinden bireysel bölümlerin ve üslubun düzenlenmesine kadar uzanan konulardaki uzman bilgileri ve tavsiyeleri paha biçilemezdi ve kitabın son haline ayrılmaz bir şekilde dokunmuştur.

Bu iki ciltte bireysel bölümlerin veya belirli konuların uzmanları olarak cömertçe zamanlarını ayıran bireylere de minnettarız: Siddharth Balachandran (Fox Chase Kanseri Merkezi), Paul Bieniasz (Rockefeller Üniversitesi), Christoph Seeger (Fox Chase Kanseri Merkezi) ve Laura Steel (Drexel Üniversitesi Tıp Fakültesi). Ayrıntılara ve doğruluk kontrollerine yönelik taleplerimize hızlı yanıt vermelerinin yanı sıra karmaşık kavramları basitleştirmedeki yardımları paha biçilemezdi.

“Neler Yeni”de belirtildiği gibi, bölümlerimiz hakkında eleştiriler yapan ve revizyonlarımıza rehberlik eden öğrencilerin ve doktora sonrası araştırmacıların çabalarından faydalandık: Pradeep Morris Ambrose, Ruchita Balasubramanian, Mariana Nogueira Batista, Pierre Michel Jean Beltran, Marni S. Crow, Qiang Ding, Florian Douam, Jenna M. Gaska, Laura J. Halsey, Eliana Jacobson, Orkide O. Koyuncu, Robert LeDesma, Rebecca Markham, Alexa McIntyre, Katelynn A. Milora, Laura A. M. Nerger, Morgan Pantuck, Chen Peng, Katrien Poelaert, Daniel Poston, Anagha Prasanna, Pavithran T. Ravindran, Inna Ricardo-Lax, Fabian Schmidt, Andreas Solomos, Nikhila Shree Tanneti, Sharon M. Washio, Riley M. Williams ve Kai Wu.

Bu çalışmanın başlangıcından beri inancımız, resimlerin metni tamamlaması ve zenginleştirilmesi gerektiğidir. Çizimler metnin ayrılmaz bir parçasıdır ve uygulamalar için övgü ScEY-Ence Studios’tan Patrick Lane’in bilgi, sezgi ve sanatsal yeteneğine aittir. Yaygın şekil unsurları için bir anahtar, “Yazarlar Hakkında” bölümünde verilmiştir. Şekil açıklama yazılarında belirtildiği gibi, orijinal görüntüler sağlayan sayısız meslektaşın yardımı ve cömertliği olmadan birçoku tamamlanamazdı. İhtiyaçlarımıza göre özel olarak şekil veya videolar hazırlayanlara veya bu son baskıda birden fazla görsel sağlayanlara özel teşekkürlerimizi sunarız: Jônatas Abrahão (Universidade Federal de Minas Gerais), Mark Andrade (Fox Chase Kanseri Merkezi), Irina Arkhipova (Marine Biyolojik Laboratuvarı, Woods Hole), Brian Baker (Notre Dame Üniversitesi), Ben Beaden (Australia Hayvanat Bahçesi, Queensland), Paul Bieniasz

(Rockefeller Üniversitesi), Kartik Chandran (Albert Einstein Tıp Fakültesi), Elliot Lefkowitz (Alabama Üniversitesi), Joseph Pogliano (Kaliforniya Üniversitesi, San Diego), B.V. Venkatar Prasad ve Liya Hu (Baylor Tıp Fakültesi), Bonnie Quigley (Sunshine Coast Üniversitesi, Australia), Jason Roberts (Victoria Bulaşıcı Hastalıklar Referans Laboratuvarı, Doherty Enstitüsü, Melbourne, Avustralya), Michael Rout (Rockefeller Üniversitesi), and Nuria Verdager (Barcelona Moleküler Biyoloji Enstitüsü, CSIC).

Beşinci baskıyı hazırlamak için üstlenilen ortak çalışma, birçok yazarın zaman ayırması ile büyük ölçüde kolaylaştırıldı. ASM Press, bu baskının hazırlık aşamasında olduğu üç yıl boyunca diğer birçok toplantımızın yanı sıra bunlar için de cömertçe mali destek sağladı. Ürünün ortaya çıkmasında rehberlik eden ve yardımcı olan herkese teşekkür ederiz: Çabalarımıza verdiği kalıcı destek için Christine Charlip (Müdür, ASM Press); bir ekip çalışmasının doğasında var olan karmaşıklıklarda bize yol göstermesi ve eserin yapımı sırasında bizi teşvik eden Megan Angelini (Şef Gelişim Editörü, ASM Press); Tasarım ve kapak için zarif ve yaratıcı tasarımları için Susan Schmidler'e; ve resim ve şekiller için izin sağlayan Lindsay Williams (Yayın Hakları Koordinatörü, ASM Press)

Hiç şüphe yok ki, böylesine büyük bir çaba sarf ederken, yazım hataları ve/veya kafa karıştırıcı ifadeler hala devam ediyor; Bu baskının okuyucularının herhangi bir hatanın giderilmesine yardımcı olacağını umuyoruz. Öyle olsa bile, 1995'te ilk basıldığından beri bu çabanın parçası olan üç yazar ve yol boyunca katılan iki yazar, her yeni baskı ile bu kitabın ne olacağına dair idealize edilmiş vizyonumuza yaklaştığımızı hissetmekteyiz. Bilgiden daha fazlasını iletmeyi hedefliyoruz: gelecek nesil bilim tüketicilerini eğitmeyi, heyecanlandırmayı ve teşvik etmeyi umuyoruz. *The Little Prince*'in yazarı Antoine de Saint-Exupéry'nin bir keresinde söylediği gibi: "Bir gemi inşa etmek istiyorsanız, odun toplamak, işçiliği bölmek ve emir vermek için işçileri ezip geçmeyin. Bunun yerine, onlara uçsuz bucaksız denizi özlemelerini öğretin."

Genellikle tüketici olan bu girişim, kitabın iki cildini adanmış olduğumuz ailelerimizin duygusal, entelektüel ve lojistik desteğiyle mümkün oldu.

Yazarlar Hakkında



Soldan sağa: Jane Flint, Vincent Racaniello, Theodora Hatzioannou, Ann Skalka, Glenn Rall

Jane Flint, Princeton Üniversitesi'nde Emekli Moleküler Biyoloji Profesörüdür. Dr. Flint'in araştırması, viral gen ürünlerinin, gen transferi ve kanser tedavisi gibi terapötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan adenovirüslerin normal insan hücrelerinde verimli üremeye izin vermek için konakçı hücre yolaklarını ve antiviral savunmaları modüle ettiği moleküler mekanizmaların araştırılmasına odaklandı. Bilim topluluğuna sunduğu hizmetler arasında çeşitli yayın kurullarına üyelik, çeşitli NIH çalışma bölümleri ve NIH Rekombinant DNA Danışma Komitesi bulunmaktadır.

Vincent R. Racaniello, Columbia Üniversitesi Vagelos Doktorlar ve Cerrahlar Koleji'nde Higgins Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Profesörüdür. Dr. Racaniello, çocuk felci virüsü, rinovirüs, enterovirüsler, hepatit C virüsü ve Zika virüsü dahil olmak üzere 40 yılı aşkın süredir virüsler üzerinde çalışmaktadır. Lisans, yüksek lisans, tıp, dişhekimliği ve hemşirelik öğrencilerine viroloji öğretmekte ve konuyu sınıf dışında iletmek için sosyal medyayı kullanmaktadır. Dr. Racaniello'nun

Columbia Üniversitesi'ndeki lisans viroloji dersleri iTunes Üniversitesi, Coursera ve YouTube'da binlerce kişi tarafından izlenmektedir. Vincent, virology.ws adresinde virüsler hakkında bloglar yazmakta ve popüler bilim programı "*Bu Hafta Viroloji'de*", diğer altı bilim podcasti ile birlikte microbe.tv'de bulunabilir.

Glenn F. Rall, Philadelphia'daki Fox Chase Kanser Merkezi'nde Profesör ve Baş Akademik Görevlidir. Pennsylvania Üniversitesi ve Thomas Jefferson, Drexel ve Temple Üniversitelerinde Mikrobiyoloji ve İmmünoloji bölümlerinde Misafir Profesördür. Dr. Rall'ın laboratuvarı, virüslerin insanlarda hastalığa nasıl katkıda bulunduğunu tanımlamak amacıyla, beynin viral enfeksiyonlarını ve bu enfeksiyonlara verilen bağışıklık tepkilerini incelemektedir. Bilim toplumuna yaptığı hizmetler arasında Autism Speaks Scientific Advisory Board eski üyeliği, *PLoS Pathogens* Editörlüğü, Amerikan Viroloji Topluluğu (ASV) Kariyer Geliştirme Başkanlığı ve Program Başkanlığı ve çok sayıda NIH hibe inceleme paneline üyeliği içermektedir.

Theodora Hatziioannou, New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nde Araştırma Doçentidir. Dr. Hatziioannou, kariyeri boyunca, retrovirüslere ve virüs tropizmini yöneten moleküler mekanizmalara ve insan hastalıkları için hayvan modellerinin geliştirilmesine odaklanarak, çok sayıda virüs üzerinde çalıştı. Rockefeller Üniversitesi ve Albert Einstein Tıp Fakültesi'ndeki öğretim programlarında aktif olarak yer almakta olup, *Journal of General Virology*'nin editörüdür ve birçok bilimsel dergi ve NIH hibe inceleme panelleri için hakem olarak hizmet vermektedir.

Anna Marie Skalka, Emekli Profesör ve Philadelphia'daki Fox Chase Kanseri Merkezi'nde Temel Araştırmadan sorumlu eski Kıdemli Başkan Yardımcısıdır. Dr. Skalka'nın başlıca araş-

tırma ilgi alanları retrovirüs biyolojisinin moleküler yönleridir. Dr. Skalka, bu tür virüslerin (AIDS virüsü dahil) çoğaldığı ve genetik materyallerini konakçı genomuna yerleştirdiği biyokimyasal mekanizmaların anlaşılmasına yaptığı katkılardan dolayı uluslararası olarak tanınmaktadır. Hem yönetici hem de araştırmacı olan Dr. Skalka, bilimsel araştırmanın daha geniş, toplumsal sonuçlarıyla ilgilenen eyalet, ulusal ve uluslararası danışma gruplarına derinden dahil olmuştur. Dr. Skalka ayrıca hakemli bilimsel dergilerin yayın kurullarında görev yaptı ve Ulusal Kanseri Enstitüsü Bilimsel Danışmanlar Kurulu, General Motors Kanseri Araştırma Vakfı Ödüller Kurulu, Amerikan Mikrobiyoloji Akademisi Yöneticiler Kurulu ve Pew Biyomedikal Bursiyerleri Ulusal Danışma Komitesi dahil olmak üzere bilimsel danışma kurullarının üyesi oldu.

Sıkça Geçen Yapılar için Anahtar

Viral DNA



Yeni sentezlenmiş viral DNA



Hüresel DNA



DNA (çubuk stili)



Viral RNA



mRNA



mRNA (çubuk stili)



miRNA

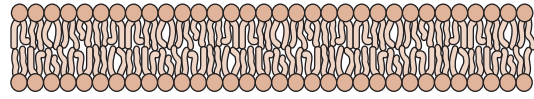


İnhibisyon

Aktivasyon

Büyütme oku

Lipid Membran



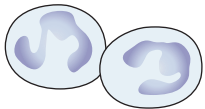
Protein (çubuk stili)



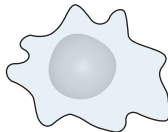
Ubikuitin



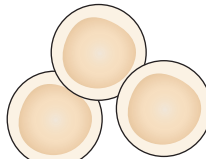
Fosforilasyon



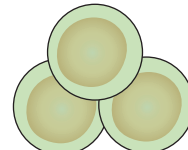
Nötrofiller



Makrofajlar



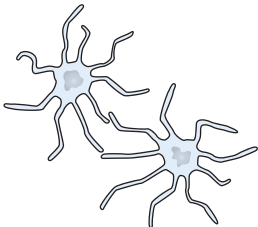
CD4+ T hücreler



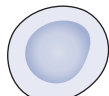
CD8+ T hücreler



NK (doğal öldürücü) hücreler



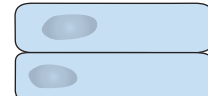
Dendritik hücreler



B hücreler



Endotelial hücreler



Epitelial hücreler