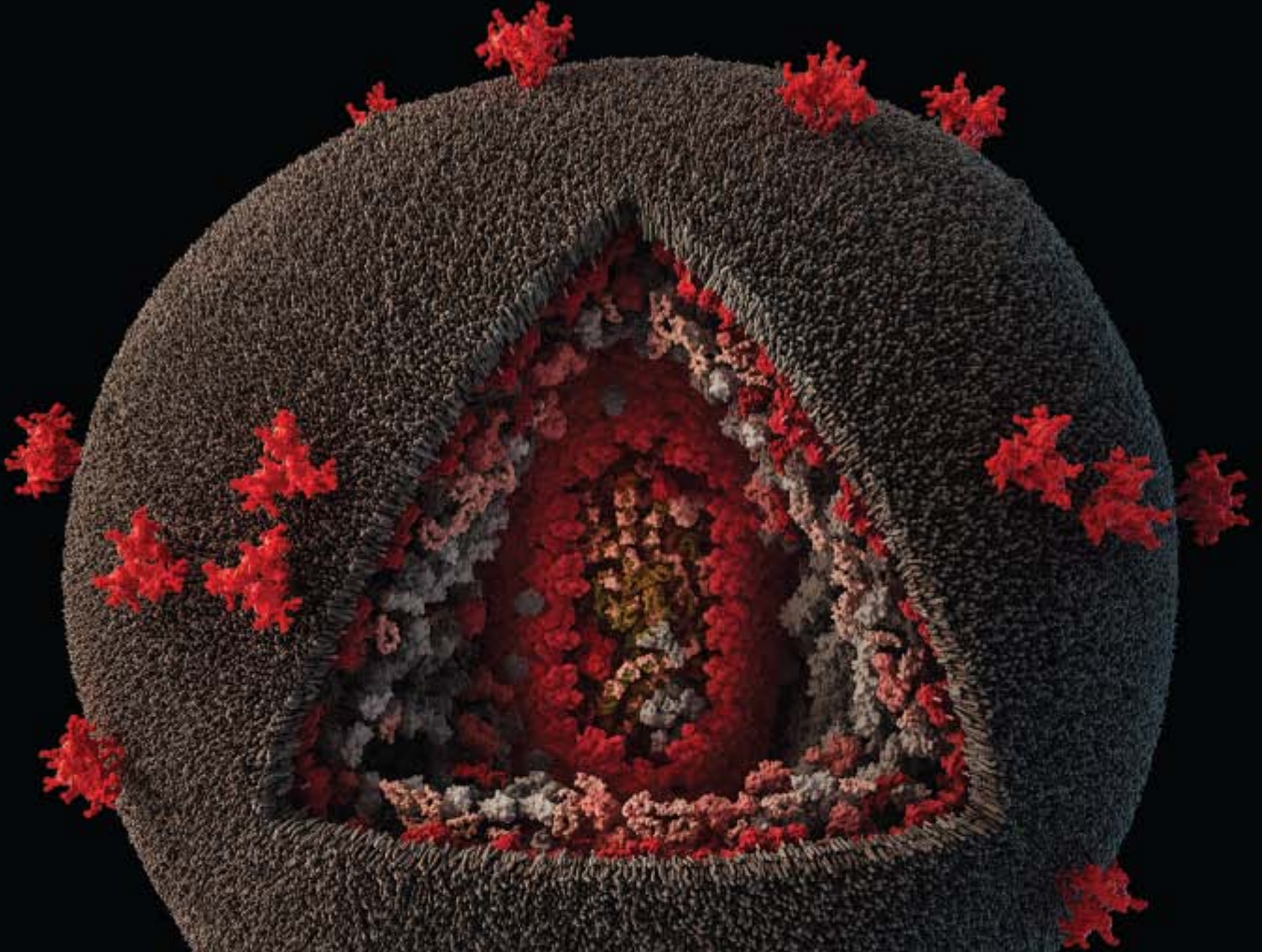


CİLT I *Moleküler Biyoloji*



Virolojinin

PRENSİPLERİ

BEŞİNCİ BASKIDAN ÇEVİRİ

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

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Hikmet Geçkil

 **PALME**
YAYINEVİ

CİLT I *Moleküler Biyoloji*

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 EDITÖRÜ

Prof. Dr. Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü



**PALME
YAYINEVİ**

Ankara, 2022

PALME YAYINLARI : 2338

Virolojinin Prensipleri/Beşinci Baskıdan Çeviri

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

Çeviri Editörü : Hikmet Geçkil

Yayın Koordinatörü : H. İbrahim Somyürek

Yayına Hazırlama : PALME  Dizgi-Grafik Birimi

Yayıncı Sertifika No : 49844

Palme Yayınevi © 2022

ISBN : 978-605-282-837-3

Baskı : Koza Matbaacılık

Basımevi Sertifika No : 45553

Kitabın Özgün Adı : **Principles of Virology, Volume I Molecular Biology - Fifth Edition**

Yazarları : Jane Flint, Vincent R. Racaniello, Glenn F. Rall, Theodora Hatzioannou, and 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.

Publication 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 : 9781683672845

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

bilgi@palmeyayinevi.com

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

www.palmeyayinevi.com

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

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 çekici 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 EDITÖRÜ

(Cilt I)

Prof. Dr. Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ÇEVİRİ KURULU

Prof. Dr. Hikmet Geçkil İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 1 Virolojinin Temeli
Dr. Öğr. Üyesi Çağatay Tarhan İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 2 Enfeksiyöz Döngü
Doç. Dr. Umut Şahin Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 3 Genomlar ve Genetik
Prof. Dr. Işıl Aksan Kurnaz Gebze Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 4 Yapı
Prof. Dr. Batu Erman Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 5 Tutunma ve Giriş
Dr. Öğr. Üyesi Venhar Çelik Fırat Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü	BÖLÜM 6 RNA Kalıplarından RNA Sentezi
Prof. Dr. Zeynep Petek Çakar Dr. Burcu Turanlı Yıldız İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 7 DNA Kalıplarından RNA Sentezi
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Bahar Şahin Kadir Has Üniversitesi Biyoinformatik ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 8 İşlenme
Prof. Dr. Zihni Demirbağ Prof. Dr. Remziye Nalçacıoğlu Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü	BÖLÜM 9 DNA Genomların Replikasyonu
Prof. Dr. Naci Değerli Cumhuriyet Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 10 Revers Transkripsiyon ve Entegrasyon
Prof. Dr. Asuman Sunguroğlu Ankara Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü	BÖLÜM 11 Protein Sentezi
Prof. Dr. E.Ş. Nazlı Arda, Prof. Dr. Evren Önay Uçar, Dr. Öğr. Üyesi Murat Pekmez İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 12 Hücre İçi Trafik
Prof. Dr. Sezai Türkel Bursa Uludağ Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	BÖLÜM 13 Parçaların Birleşmesi, Salınma ve Olgunlaşma
Prof. Dr. Yusuf Tutar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Temel Eczacılık Bölümü	BÖLÜM 14 Enfekte Hücre
Prof. Dr. Ekrem Atalan İnönü Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	EKLER

İçindekiler

Önsöz	xvii
Teşekkür	xxi
Yazarlar Hakkında	xxiii
Sıkça Geçen Yapılar için Anahtar	xxv

KISIM I

Viroloji Bilimi 1

1 Virolojinin Temeli 2

Luria'nın Öğretisi 3

Virüslerin Tanımı 3

Neden Virüsleri Çalışırız 3

Virüsler Her Yerde 3

Virüsler Tüm Canlıları Enfekte Eder 4

Virüsler İnsanlarda Hastalığa Neden Olabilirler 5

Virüsler Faydalı Olabilir 5

Bizler Virüsüz 6

Virüsler Tür Bariyerini Aşabilirler 6

Virüsler Biyolojiyi Çalışmalarında Eşsiz Araçlardır 6

Tarih Öncesinden Virüsler 7

Antik Çağda Viral Enfeksiyonlar 7

İlk Aşılar 8

Patojenik Ajanlar Olarak Mikroorganizmalar 9

Virüslerin Keşfi 11

Virüslerin Belirleyici Özellikleri 13

Virüs Partiküllerinin Yapısal Basitliği 13

Virüslerin Hücre İçi Parazitliği 13

Hayvan Virüslerinin Kataloglanması 18

Klasik Sistem 18

Genom Türüne Göre Sınıflandırma: Baltimore Sistemi 19

Viral Çoğalma için Ortak Bir Strateji 21

Perspektifler	21
Referanslar	24
Çalışma Soruları	24

2 Enfeksiyöz Döngü 26

Giriş 27

Enfeksiyöz Döngü 27

Hücre	27
Virüslerin Hücreye Girişi	28
Viral RNA Sentezi	29
Viral Protein Sentezi	29
Viral Genom Replikasyonu	29
Yeni Virüs Partiküllerinin Yapılması	29

Viral Patogenez 29

Konakçının Savunmasını Aşmak 30

Virüsleri Çoğaltmak 30

Hücre Kültürü	30
Embriyo Haline Getirilmiş Yumurtalar	35
Laboratuvar Hayvanları	35

Virüslerin Tayini 35

Enfekte Edici Birimlerin Ölçümü	35
Yayılma Etkinliği	38
Virüs Partiküllerinin Ölçümü	40

Viral Çoğalma: Patlama Kavramı 49

Tek-Adımlı Çoğalma Döngüsü 49

Tek-Adımlı Çoğalma Analizi: Hayvan Virüslerini İncelemek İçin Değerli Bir Araç	52
--	----

Bütüncül Analiz 53

DNA Mikrodizinleri	54
Kütle Spektrometrisi	56
Protein-Protein Etkileşimleri	56

Tek-Hücre Virolojisi 56

Perspektifler 58

Referanslar 59

Çalışma Soruları 60

KISIM II

Moleküler Biyoloji 61

3 Genomlar ve Genetik 62

Giriş 63

Genom Prensipleri ve Baltimore Sistemi 63

Viral Genomların Yapısı ve Karmaşıklığı	63
DNA Genomlar	64
RNA Genomlar	65
Viral Genomlar Neye Benzer?	68
Kodlama Stratejileri	69
Viral Diziler Bize Ne Anlatabilir?	69
“Büyük ve Küçük” Viral Genomlar: Boyut Önemli mi?	71
Viral Genomların Kökeni	73
Virüslerin Genetik Analizi	74
Klasik Genetik Yöntemler	75
Viral Genomların İçine Mutasyon Mühendisliği	77
Viral Genomlar Mühendisliği: Viral Vektörler	83
Perspektifler	87
Referanslar	87
Çalışma Soruları	88

4 Yapı 90

Giriş	91
Virionların İşlevleri	91
İsimlendirme	92
Virüs Yapısını Çalışma Yöntemleri	92
Koruyucu Kılıf İnşa Etmek	95
Sarmal Yapılar	96
İkosahedral Simetrikli Kapsitler	99
Diğer Kapsit Mimarileri	111
Nükleik Asit Genomunun Paketlenmesi	112
Genomun Protein Kılıfla Doğrudan Teması	112
Özelleşmiş Viral Proteinlerle Paketleme	113
Hücrel Proteinlerle Paketleme	113
Zarflı Virüsler	115
Viral Zarfın Bileşenleri	115
Basit Zarflı Virüsler: Dış Proteinlerin Kapsit veya Nükleokapsitle Doğrudan Teması	117
Ek Protein Katmanı Olan Zarflı Virüsler	118
Çok Sayıda Yapısal Elementi Olan Büyük Virüsler	119
Sarmal veya İkosahedral Parçalardan Oluşan Partiküller	120
Alternatif Mimariler	123
Virionların Diğer Bileşenleri	125
Enzimler	125
Diğer Viral Proteinler	125
Hücrel Makromoleküller	126
Virüs Partiküllerinin Mekanik Özellikleri	126
Virüs Partiküllerinin Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi	126
Virüs Partiküllerinin Kararlılığı ve Kararsızlığı	128

Perspektifler	128
Referanslar	129
Çalışma Soruları	130

5 Tutunma ve Hücreye Giriş 132

Giriş 133

Virüs Partiküllerinin Hücreye Tutunması 133

Genel Prensipler	133
Virüs Partikül Reseptörlerinin Belirlenmesi	135
Virüs-Reseptör Etkileşimleri	137

Hücre İçine Giriş 142

Hücre Reseptörleri Yoluyla Virüs Kaynaklı Sinyal	142
Hücreye Giriş Yolları	143
Membran Füzyonu	145

Hücre İçi Trafik ve Kılıf Soyulması 154

Viral ve Subviral Partiküllerin Hücreler İçindeki Hareketi	154
Zarflı Virüs Partiküllerinde Kılıf Soyulması	155
Zarfsız Virüs Partiküllerinde Kılıf Soyulması	155

Viral Genomların Nukleusa Taşınması (Nükleer İmport) 159

Nükleer Por Kompleksi	159
Nükleer Lokalizasyon Sinyalleri	159
RNA Genomlarının Nukleusa Girişi	161
DNA Genomlarının Nukleusa Girişi	162
Retroviral Genomlarının Hücreye Girişi	162

Perspektifler 164

Referanslar 165

Çalışma Soruları 166

6 RNA Kalıplarından RNA Sentezi 168

Giriş 169

RNA Kalıbının Doğası 169

Viral RNA'da Sekonder Yapılar	169
Çıplak veya Nükleokapsit RNA	170

RNA Sentez Sistemi 171

RNA-Bağımlı RNA Polimerazların Belirlenmesi	171
RNA-Bağımlı RNA Polimerazların Üç Boyutlu Yapıları	173

RNA Sentez Mekanizmaları 176

Başlatma	176
Başlıklama	179
Uzatma	179
İlave Polimeraz Domeynlerinin Fonksiyonları	181
RNA Polimeraz Oligomerizasyonu	181
Kalıp Özgüllüğü	182

RNA Kalıbının Açılması 182

Hücrel Proteinlerin Rolü 183

Viral RNA Sentezi İçin Paradigmalar 183

(+) Zincirli RNA 184

İççe (Nested) Subgenomik mRNA'ların Sentezi 184

(-) Zincirli RNA 185

İki Yönlü RNA 189

Çift Zincirli RNA 189

Hepatit Delta Virüsünün mRNA ve Genom Sentezinin Özgün Mekanizmaları 190

Ribozomlar ve RNA Polimerazlar Çarpışır mı? 192

RNA Virüs Genomlarında Çeşitliliğin Kökenleri 193

Nükleotidlerin Yanlış Eşleşmesi 193

Segmenti Yeniden Düzenleme ve RNA Rekombinasyonu 193

RNA Düzenleme 194

Perspektifler 195

Referanslar 196

Çalışma Soruları 197

7 DNA Kalıplarından RNA Sentezi 198

İGiriş 199

Viral DNA'yı Transkribe Eden Hücrel RNA

Polimerazların Özellikleri 199

Bazı Viral Genomlar Transkripsiyon için Uygun Kalıplara

Dönüştürülmelidir 200

RNA Polimeraz II Aracılığı ile Transkripsiyon 201

RNA Polimeraz II Transkripsiyonunun Düzenlenmesi 203

Transkripsiyonu Düzenleyen Proteinlerin Ortak Özellikleri 206

Viral Kalıp DNA'ların Yalnızca Hücrel Mekanizmalar ile Transkripsiyonu 208

Kalıp DNA'ların Transkripsiyonunu Yöneten Viral Proteinler 209

Düzenleme Motifleri 209

İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü Tip 1 Tat Proteini Transkripsiyonu

Otoregüle Eder 211

DNA Virüslerinin Transkripsiyon Şelaleleri 217

İki Alternatif Transkripsiyon Programından Birine Giriş 226

Viral Genlerin RNA polimeraz III Aracılığı ile Transkripsiyonu 230

VA-RNA I Promotoru 231

Virüs Tarafından Enfekte Edilmiş Hücrelerde Hücrel Transkripsiyon Bileşenlerinin Sıradışı İşlevleri 233

Viral DNA'ya Bağımlı RNA Polimerazlar 233

Perspektifler 234

Referanslar 235

Çalışma Soruları 236

8 İşlenme 238

Giriş 239

Viral Pre-mRNA İşlenmesi Esnasında Kovalent Modifikasyon 240

- Viral mRNA'ların 5' Uçlarına Başlık Takılması 240
- Viral mRNA'ların 3' Poli(A) Segmentlerinin Sentezi 243
- Adenozin Nükleotitlerinin İçeriden Metilasyonu 245
- Viral Pre-mRNA'ların Sıplaysı 246
- Viral Pre-mRNA'ların Regüle Edilerek İşlenmesi 249
- Viral mRNA'ların Editlenmesi 255

RNA'ların Nukleus Dışına Taşınması (Eksport) 257

- Hücrel Eksport Mekanizması 257
- Viral mRNA'ların Eksportu 258

Viral ve Hücrel Gen İfadesinin Viral Proteinler Tarafından Posttranskripsiyonal Regülasyonu 262

- Viral Gen İfadesinin Zamansal Kontrolü 262
- Viral Proteinler Hücrel mRNA Üretimini Baskılayabilir 264

Sitoplazmadaki Viral ve Hücrel mRNA'ların Dönüşümünün (Turnover) Regülasyonu 266

- İşsel Turnover 266
- mRNA Kararlılığının Viral Proteinlerle Regülasyonu 267
- mRNA'ların Kararlı Kılınması Transformasyonu Hızlandırabilir 267
- Anlamsız-Aracılı mRNA Bozunması 267

Kodlamayan RNA'lar 271

- Küçük İnterferans RNA'lar ve Mikro-RNA'lar 271
- Kodlamayan Uzun RNA'lar 276
- Halkasal RNA'lar 278

Perspektifler 278

Referanslar 279

Çalışma Soruları 281

9 DNA Genomlarının Replikasyonu 282

Giriş 283

Hücrel Replikasyon Düzenneği ile DNA Sentezi 284

- Ökaryotik Replikonlar 284
- Hücrel Replikasyon Proteinleri 287

Viral DNA Sentez Mekanizmaları 287

- Simian Virüs 40'tan Dersler 288
- Diğer Viral DNA Genomlarının Replikasyonu 290
- Viral Replikasyon Orijinlerinin Özellikleri 294
- Viral Replikasyon Orijinlerinin Tanınması 296
- Viral DNA Sentez Sistemleri 301
- Viral Replikasyon Ürünlerinin Ayırımı ve İşlenmesi 301

Viral Genomların Üstel Birikimi 302

- Viral Proteinler Hücresel Replikasyon Proteinlerinin Sentezini Uyarabilir 303
- Viral Replikasyon Sistemlerinin ve Yardımcı Enzimlerin Sentezi 304
- Hücresel Proteinlerden Bağımsız Viral DNA Replikasyonu 304
- Yapısal Proteinlerin Gecikmiş Sentezi, DNA Kalıpların Erken Paketlenmesini Önler 305
- Hücresel DNA Sentezinin İnhibisyonu 305
- Özelleşmiş Hücre İçi Bölmelerde Viral DNA Sentezi 305

Viral DNA Genomların Sınırlı Replikasyonu 308

- Entegre Parvoviral DNA, Hücresel Genomun Parçası Olarak Kopyalanabilir 308
- Epstein-Barr Virüsünün Replikasyonunu Farklı Viral Orijinler Düzenler 310
- Tek Bir Orijinden Sınırlı ve Çoğaltıcı Replikasyon: Papillomavirüsler 313

DNA Virüslerinde Genetik Çeşitliliğin Kaynakları 315

- Viral DNA Polimerazlar Tarafından Replikasyonun Doğruluğu 315
- DNA Hasar Yanıtının Modülasyonu 316
- Viral Genomların Rekombinasyonu 318

Persfektifler 321**Referanslar 321****Çalışma Soruları 323****10 Revers Transkripsiyon ve Entegrasyon 324****Retroviral Revers Transkripsiyon 325**

- Keşfi 325
- Etkisi 325
- Revers Transkripsiyon Olayı 326
- Retroviral Revers Transkriptazların Genel Özellikleri ve Yapısı 334
- Revers Transkripsiyonun Diğer Örnekleri 337

Retroviral DNA Entegrasyonu 340

- Entegrasyon Yolağı: İntegraz Katalizli Basamaklar 341
- İntegraz Yapısı ve Mekanizması 347

Hepadnaviral Revers Transkripsiyon 350

- Revers Transkriptazlı Bir DNA Virüsü 350
- Hepadnaviral Revers Transkripsiyon Olayı 352

Persfektifler 358**Referanslar 359****Çalışma Soruları 360****11 Protein Sentezi 362****Giriş 363****Ökaryotik Protein Sentez Mekanizmaları 363**

- Ökaryotik mRNA'nın Genel Yapısı 363
- Translasyon Aygıtı 364

Başlama 365
Uzama ve Terminasyon 375

Viral Translasyon Stratejilerinin Çeşitliliği 378

Poliprotein Sentezi 378
Sızıntılı Tarama 378
Yeniden Başlama 381
DurKalk Translasyon 382
Terminasyonun Baskılanması 382
Ribozomal Çerçeve Kayması 383
Bisistronik mRNA'lar 384

Viral Enfeksiyon Süresince Translasyonun Regülasyonu 385

Viral Enfeksiyondan Sonra Translasyon Başlamasının İnhibisyonu 385
eIF4F'nin Regülasyonu 389
Poly(A)-Bağlanma Proteini Aktivitesinin Regülasyonu 392
eIF3'ün Regülasyonu 392
RNA ile Engelleme (Müdahale) 392
Stres İlişkili RNA Granülleri 393

Perspektifler 395

Referanslar 396

Çalışma Soruları 397

12 Hücre İçi Trafik 398

Giriş 399

Nukleus İçinde İnşa 400

Viral Proteinlerin Partikül Montajı İçin Nukleusa Taşınması 401

Plazma Membranında İnşa 403

Viral Membran Proteinlerinin Plazma Membranına Taşınması 404
Polarize Hücrelerde Viral Proteinlerin Tasnifi 419
Virüsle Enfekte Hücrelerde Salgı Yolağının Bozulması 421
Viral Proteinlerin Sinyal Dizisinden Bağımsız Olarak Plazma Membranına Taşınması 422

Hücre İçindeki Membranlarla Etkileşimler 426

Viral Proteinlerin Salgı Yolağındaki Kompartımanlarda
Lokalizasyonu 426
Viral Proteinlerin Nukleus Membranında Lokalizasyonu 426

Viral Genomların İnşa Bölgelerine Taşınması 427

Genomik ve Pregenomik RNA'nın Nukleustan Sitoplazmaya Taşınması 427
Genomların Sitoplazmadan Plazma Membranına Taşınması 429

Perspektifler 430

Referanslar 431

Çalışma Soruları 432

13 Parçaların Birleşmesi, Salınma ve Olgunlaşma 434

Giriş 435

Virüs Parçalarının Birleşmesi ve Salınması Çalışmalarında Kullanılan Metotlar 435

- Virüs Partikülleri Üzerine Yapısal Çalışmalar 436
- Virüs Parçalarının Birleşmesi ve Salınmasının Mikroskopla Görüntülenmesi 436
- Partikül Oluşumunu Sağlayan Ara Bileşenlerin Biyokimyasal ve Genetik Analizi 436
- Rekombinant DNA Teknolojisine Dayalı Metotlar 439

Protein Kılıfların Oluşması 439

- Yapısal Birimlerin Oluşması 439
- Kapsit ve Nükleokapsitin Yapılması 441
- Kendiliğinden ve Yardımla Olan Parça Birleştirme Reaksiyonları 445

Viral Genom ve Virüs Partikülünün Diğer Bileşenlerinin Seçici Paketlenmesi 447

- Uyumlu veya Ardışık Parça Birleşmesi 447
- Nükleik Asit Genomunun Tanınması ve Paketlenmesi 448
- Enzimlerin ve Diğer Yapısal Olmayan Proteinlerin Yapıya Katılması 458

Zarf Yapısının Kazanılması 459

- İç Kısımda Bulunan Bileşenlerin Ardışık Birleşmesi ve Hücre Zarından Tomurcuklanma 459
- İç Yapıların Oluşmasının Zarf Yapısı Kazanılması ile Koordinasyonu 460

Virüs Partiküllerinin Salınması 460

- Hücre Membranında İnşa ve Tomurcuklanma 461
- Hücre İçi Membranlarda Partikül İnşası: Ekzositoz Problemi 464
- Zarfsız Virüs Partiküllerinin Salınması 470

Yeni Virüs Partiküllerinin Olgunlaşması 470

- Yapısal Proteinlerin Proteolitik Olarak İşlenmesi 470
- Diğer Olgunlaşma Reaksiyonları 474

Hücreden Hücreye Yayılma 475

Persfektifler 479

Referanslar 479

Çalışma Soruları 481

14 Enfekte Hücre 482

Giriş 483

Sinyal İletimi 483

- Sinyal Yolakları 483
- Virüsle Enfekte Olmuş Hücrelerde Sinyal 484

Gen İfadesi 489

- Hücrel Gen İfadesinin İnhibisyonu 489

Hücrel Gen İfadesinin Farklı Regölasyonu	492
Metabolizma	496
Metabolizmayı Çalışma Metotları	496
Glukoz Metabolizması	497
Sitrik Asit Döngüsü	501
Elektron Transferi ve Oksidatif Fosforilasyon	502
Lipid Metabolizması	504
Hücrel Organellerin Yeniden Modellenmesi	507
Nukleus	509
Sitoplazma	511
Perspektifler	516
Referanslar	518
Çalışma Soruları	519
EK Bu Kitapta İşlenen Virüslerin Yapı, Genom Organizasyonu ve Enfeksiyöz Döngüleri	521
Sözlük	557
İndeks	563

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 çabalamaktadır. Sonuç olarak, bu basım için, bölümlerimiz hakkında rehberlik ve yorum yapmak, kavramların net bir şekilde açıklanmasını ve kitabın ilgi uyandırmasını sağlamak için bu kursiyerlerin yirmiden fazlasının yardımını aldık. Bu benzersiz editörler grubu, tamamen 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 bulmacaların ve her bölümün açık anlaşılmasına yardımcı olacak anahtar prensiplerin dahil edilmesidir. Bu kısım, her bölümün girişinde başlayarak temel kavramları birleştirmeye odaklanan Prensipleri tamamlamaktadır.

Son olarak, SARS-CoV-2 salgını basıma hazırlanırken başlamış olsa da, bu küresel belanın 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 konakçıları nasıl etkilediğinin artık her zamankinden daha fazla takdir edilmesi, sadece akademik 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 patogenezi, virüs enfeksiyonlarının 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 güncellemenin 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 öğrettiğimiz 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 araştırma makalelerinin güncellenmiş bir listesi ile sona ermektedir. Bu baskıda yeni olan, alıntı yapılan özel ilgi makalelerinin her birindeki temel mesajların kısa açıklamalarla verilmesidir. 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 incelemektedir. 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 Kanser Merkezi), Paul Bieniasz (Rockefeller Üniversitesi), Christoph Seeger (Fox Chase Kanser 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 birçoğu 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 Kanser 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.