

Derleme makalesi/Review article



Virusların duyarlı konak hücreleri enfekte etmek için kullandıkları bazı reseptörler

Oğuzhan KAPLAN^{1a*}



¹Burdur Mehmet Akif Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur – Türkiye

Certain receptors used by viruses to infect susceptible host cells

MAKALE BİLGİSİ/ARTICLE INFORMATION:

Geliş / Received:

05.10.2022

Revizyon/Revised:

22.11.2022

Kabul / Accepted:

01.12.2022

ORCID:

^a 0000-0003-3214-567X

Abstract:

Virus-host interactions are crucial in viral pathogenesis and tissue tropism. The interaction between a virus and its host cell begins with the binding of the virus particle to specific receptors on the cell surface. Viral binding proteins that mediate the binding mechanism play an important role. The viral attachment protein can be seen as the "key" that unlocks host cells by interacting with the receptor on the cell surface. These key-lock model interactions are critical to the successful entry of viruses into host cells. Surface glycoproteins, binding pockets that bind to cellular receptors such as canyons, and viral capsid proteins containing extended loops are important parts of the viral attachment mechanism. During this attachment mechanism, multiple interactions occur between the virus and the cell. Viruses use a variety of strategies to bind to one or more receptors, cross the plasma membrane barrier, and enter the host cell. The viral attachment protein can be seen as the "key" that unlocks host cells by interacting with the receptor on the cell surface. These key-lock model interactions are critical to the successful entry of viruses into host cells. It has been determined by studies that viruses target certain classes of molecules while using receptors in infections. Integrins, nectins, and members of the immunoglobulin superfamily are some of the receptors commonly used by viruses. Furthermore, many receptors are awaiting discovery in order to clarify the virus-host interaction mechanisms. The identification of these viral receptors on host cells is one of the most active fields of virology. In this review, it is aimed to reveal which receptors on host cells are used by some virus families, especially those that are prominent in veterinary medicine, in the light of current studies.

Keywords: Cell, Epitope, Glycoprotein, Receptor, Virus-host interactions

Virusların duyarlı konak hücreleri enfekte etmek için kullandıkları bazı reseptörler

Özet:

Virus-reseptör etkileşimleri, doku tropizmi ve viral patogeneze önemli bir rol oynamaktadır. Bir virus ve onun konakçı hücresi arasındaki etkileşim, virus partikülünün hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla başlar. Bağlanma mekanizmasına aracılık eden viral tutunma proteinleri, önemli bir role sahiptir. Viral tutunma proteini, hücre yüzeyindeki reseptör ile etkileşime girerek konakçı hücrelerin kilidini açan "anahtar" olarak görülebilir. Bu anahtar-kilit model etkileşimleri, virusların konakçı hücrelerine başarılı bir şekilde girmesinde kritik öneme sahiptir. Yüzey glikoproteinleri, kanyon gibi hücre reseptörlere bağlanan bağlayıcı cepler, uzatılmış halkalar içeren viral kapsid proteinleri, viral bağlanma mekanizmasının önemli parçalarındandır. Bu bağlanma mekanizması sırasında virus ve hücre arasında çoklu etkileşimler meydana gelmektedir. Virüsler bir veya daha fazla reseptöre bağlanmak, plazma membran bariyerini aşmak ve konak hücre içerisine girmek için çeşitli stratejiler kullanmaktadır. Enfeksiyonlarda virüsler reseptörleri kullanırken belirli molekül sınıflarını hedeflediği tespit edilmiştir. İntegrinler, nektinler ve immunoglobulin üst ailesi üyeleri, virüslerin yaygın olarak kullandığı reseptörlerden bazılarıdır. Ayrıca virus-konak etkileşim mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması açısından keşfedilmeyi bekleyen birçok reseptör bulunmaktadır. Virolojinin en dinamik alanlarından biri, konak hücreler üzerindeki bu virus reseptörlerinin tanımlanmasıyla ilgilidir. Bu derlemede, veteriner hekimlikte öne çıkan bazı virus aileleri tarafından konakçı hücreler üzerinde hangi reseptörlerin kullanıldığının güncel çalışmalar ışığında ortaya konulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Epitop, Hücre, Glikoprotein, Reseptör, Virus konak etkileşimleri

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: oguzhan.kaplan3737@hotmail.com

How to cite this article: Kaplan O (2022). Virusların Duyarlı Konak Hücreleri Enfekte Etmek İçin Kullandıkları Bazı Reseptörler. *Antakya Vet. Bil. Derg.*, 1(1), 13-22



Giriş

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler, virus-konakçı etkileşimini daha iyi anlamamıza ve virus reseptörlerini kimliklendirmemize izin vermiş durumdadır. Viruslar, doğada devamlılığını sağlayabilmek ve çoğalabilmek için hücrel mekanizmayı kullanmak zorundadır. Enfektif siklusun başlaması için ise viral genomun, virus partikülünden hücre sitoplazmasına geçmesi gerekmektedir. Geçmiş yıllarda virusların hücrelere tutunmasının viral tutunma proteinleri tarafından tek bir yüzey molekülüne bağlanmasıyla gerçekleştiği ifade edilmekteydi. Ancak viral tutunmanın ve girişinin altında yatan moleküler mekanizmanın daha iyi anlaşılması için detaylı çalışmalara ihtiyaç vardı (Jindrák ve Grubhoffer, 1999). Yapılan son araştırmalar, farklı virus tutunma proteinlerinin ve konak hücre yüzey moleküllerinin yani reseptörlerin çok daha fazla olduğunu, virus-hücre etkileşiminin çok aşamalı bir süreç içerdiğini göstermektedir (Villa ve ark., 2017).

Bir virus ve konak hücre arasındaki ilk etkileşimlere ya hedef hücre yüzeyindeki membran glikoproteinleri ya da viral yüzey bileşenleri (viral kapsid üzerindeki alanlar) aracılık etmektedir. Bu ilk etkileşimler, genellikle elektrostatiktir ve virusun konak hücre yüzeyi üzerine odaklanmasına yardım etmektedir. Meydana gelen bu etkileşimlerde virus tutunma faktörlerinin de önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Virus tutunma faktörleri, virus bağlanmasını destekleyen hücre yüzey molekülleridir, fakat virusa özgü değildir. Yani çeşitli virus türleri tarafından da kullanılabilir. Heparan sülfat ve sialik asit (Sia) gibi reseptörler, virus tutunma faktörleri olarak sınıflandırılmıştır. Virus reseptörleri de aynı şekilde konak hücrenin plazma membranı üzerinde bulunan glikoprotein tabiatında moleküllerdir. Dolayısıyla hem konak hücreye virusun girişi hem de virus enfeksiyonu için virus reseptörleri gereklidir (Katze, 2015).

Viral Reseptörler

Picornaviridae

Picornaviruslar zarsız, ikozahedral simetrik, pozitif polariteli RNA viruslarıdır. Yapılan çalışmalarda insan ve hayvanların solunum, merkezi sinir sistemi (MSS) ve gastrointestinal (GI) sistemlerinin picornaviruslar tarafından etkilendiği bildirilmiştir (Zell, 2018).

Foot and mouth disease (FMD), çift tırnaklı hayvanlarda vesiculopustular stomatitis, pododermatitis ve thelitis gibi yangılara neden olan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. FMD'nin etiyolojik ajanı olan foot and mouth disease virus (FMDV), Picornaviridae ailesi Aphtovirus generi içerisinde yer almaktadır (Suchowski ve ark., 2021).

FMDV'nin hücrel reseptörlerinden biri olarak integrinler

bildirilmiştir ve çalışmaların çoğu insan hücrelerindeki integrinler kullanılarak yapılmıştır. Integrinler, hücre dışı matrikse yanıtta ve hücrelere bağlanmada kullanılan çok önemli olan proteinlerdir. Bu proteinler, hücre adezyon molekülü olarak işlev gören integral membran reseptörleri ailesi içerisinde yer almaktadır. FMDV'nin in vitro ortamda hücrel reseptörler olarak integrin reseptörleri ailesi üyeleri olan $\alpha\beta1$, $\alpha\beta3$, $\alpha\beta6$, $\alpha\beta8$ ve $\alpha5\beta1$ 'den herhangi birine bağlanarak, enfeksiyonun başlamasına neden olabileceği bildirilmiştir. $\alpha\beta6$ integrin ekspresyonu uterus epitelleri, idrar kesesi, solunum sistemi ve tükrük bezleri dahil çok çeşitli alanlarda gözlemlenmektedir. Ayrıca sığırların solunum yollarında, koyunların ise hem solunum yollarında ve hem de tonsillar kript epitelyumunda $\alpha\beta6$ integrin ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, solunum yolu epitellerinin bazal hücrelerinde $\alpha\beta8$ integrin ekspresyonu da tespit edilmiştir. $\alpha5\beta1$ benzeri bazı integrinler, epitelyal ve lenfoid hücreler üzerinde eksprese olmaktadır ve FMDV için hücrel reseptör görevi görebilmektedir (Ruiz-Sáenz ve ark., 2009).

Integrinlere ilaveten FMDV için hücrel reseptör olarak ikinci molekül heparan sülfattır. Bir glikozaminoglikan (GAG) olan heparan sülfat, vücutta en çok bulunan heteropolisakkarittir. Çokça glikozilenmiş olan özel bir glikoprotein sınıfını temsil eden proteoglikanlar, hayvan dokularında geniş ölçüde dağılmıştır ve hücre dışı matrisin bir parçası olarak hemen hemen tüm hücre tiplerinde bulunmaktadır (Kjellén ve Lindahl, 1991). *Picornaviridae* ailesine ait diğer bazı virusların kullandıkları hücrel reseptörler, Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Picornaviridae* ailesine ait virusların kullandıkları bazı hücrel reseptörler (Tuthill ve ark., 2007).

Genus	Virus Türleri	Reseptör(ler)
<i>Aphtovirus</i>	FMDV	İntegrinler, Heparan sülfat
	ERAV	Sialik asit
<i>Cardiovirus</i>	TMEV	Sialik asit, Heparan sülfat
<i>Enterovirus</i>	PV CBV3	CD155 DAF
<i>Rhinovirus</i>	HRV14 HRV2 HRV89	ICAM-1 (CD54) LDLR Heparan sülfat

FMDV: Foot and mouth disease virus TMEV: Theiler's murine encephalomyelitis virus PV: Poliovirus CBV: Cocksackie B virus HRV: Human rhinovirus DAF: Decay-accelerating-factor LDLR: Low-density lipoprotein receptor ICAM: Intracellular adhesion molecule ERAV: Equine rhinitis A virus.



Paramyxoviridae

Paramyxoviridae ailesi, 16 genus ve dört alt aile içinde sınıflandırılan 72 virus türünden oluşmaktadır. Paramyxoviruslar zarlı, pleomorfik görünümde ve negatif polariteli RNA genomuna sahip olan virustur (Rima ve ark., 2019). Paramyxoviruslar, solunum yoluyla bulaşmaktadır. Paramyxovirusların hayvanlarda Rinderpest (RP), Peste des Petits Ruminant (PPR), Canine Distemper (CD) gibi hastalıklara insanlarda da kızamık, kabakulak gibi hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (Navaratnarajah ve ark., 2020).

Son yıllarda hayvan ve insanlarda salgın hastalıklara neden olan birçok paramyxovirus grubu üyesi araştırma konusu olmuştur (Saltık ve Kale, 2020; Saltık ve Kale, 2022; Tatsuo ve ark 2000). Bu virusların bazıları için konak reseptörleri tanımlanmış ve hücre giriş mekanizmaları aydınlatılmıştır. Paramyxovirusların tetramerik bağlanma proteinleri, farklı bağlanma yüzeyleri yoluyla temas ettikleri aynı kökenli reseptörleri için çok farklı bağlanma afinitelerine sahiptir. Bu mekanizmalarda tüm giriş sinyallerini aynı çıkışa götüren trimerik füzyon proteinlerinin yeniden katlanmasını ve membran füzyonunu tetikleyen konformasyonel değişiklikler meydana gelmektedir (Navaratnarajah ve ark., 2020).

Sinyal lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM/CD150) ve nektin-4, Morbillivirus generusu içerisinde yer alan virusların hücre reseptörleri olarak bildirilmiştir. SLAM, ilk olarak Tatsuo ve ark (2000) tarafından insanlarda vahşi tip measles virus (MeV) için bir lenfoid hücre reseptör olarak tespit edilmiştir. Buna ilaveten CDV ve RPV'nin SLAM'ı kullanarak immün hücrelere girdiği de bildirilmiştir. SLAM/CD150, immunoglobulin üst ailesi (IgSF) yüzey reseptörleri olan CD2 alt kümesi altında gruplandırılmış bir glikoproteindir. CD2 ailesi proteinleri, hem adezyon molekülleri olarak ve hem de immün yanıtın düzenlenmesi olarak işlev görmektedir (Veillette ve Latour, 2003). SLAM olgunlaşmamış timositler, aktif ve hafıza T hücreleri, yeni oluşmuş ve aktif B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün hücrelerde bulunmaktadır (De Salort ve ark., 2011).

Nektin-4 ise poliovirus reseptör benzeri protein 4 (PVRL-4) olarak bilinmektedir. Nektin-4'ün nazofarenksin epitelyal hücreleri, trakea ve epidermal keratinositlerde yüksek seviyelerde eksprese olduğu bildirilmiştir (Reymond ve ark., 2001). Nektin-4'ün ayrıca ependimal hücrelerde, choroid plexus epitellerinde, meningeal hücrelerde, nöronlarda, granular hücrelerde ve köpeklerin purkinje hücrelerinde bulunduğu bildirilirken insan beyinde tespit edilememiştir (Pratakpiriya ve ark., 2017). Ayrıca birçok paramyxovirus

grubunun reseptör olarak Sia'yı kullanarak solunum yolu epiteli hücrelerine girdiği bildirilmiştir (Navaratnarajah ve ark., 2020). Paramyxoviridae ailesine ait diğer virusların kullandığı hücre reseptörleri, Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Paramyxoviridae ailesindeki virusların kullandığı bazı hücre reseptörleri

Genus	Virus Türü	Reseptörler
Morbillivirus	CDV	dSLAM, Nektin-4
	PPRV	SLAM, Nektin-4
	RPV	SLAM, Heparan sülfat
MeV		hSLAM, Nektin-4, CD46
Respirovirus	bPIV3	Sialik asit
Henipavirus	HeV	ephrin-B2, ephrin-B3
	NIV	ephrin-B2, ephrin-B3

MeV: Measles virus CDV: Canine distemper virus NIV: Nipah virus HeV: Hendra virus RPV: Rinderpest virus PPRV: Peste des Petits Ruminants virus bPIV3: Bovine parainfluenza virus 3 HN: Hemagglutinin/Neuraminidase H: Hemagglutinin F: Fusion G: Glikoprotein SLAM: Signaling lymphocyte activation molecule.

Reoviridae

Reoviridae ailesi, segmentli (10-12), çift iplikli RNA genomuna sahiptir. Reoviruslar mantar, bitki, böcek, kuş, sürüngen, yumuşakça, balık ve memeli gibi birçok türü enfekte edebilmektedir (Di Teodoro ve ark., 2019).

Rotaviruslar (RV)'lar, memelilerde ciddi dehidrasyon ile seyreden ishaller, gastroenteritise ve hatta ölümlere neden olmaktadır. Rotavirus (RV)'ların viral genomu, etrafında üç katmanlı protein kapsidten oluşmaktadır. Kapsidin en dış katmanında, virus yüzeyinin oluşumunda rol oynayan VP7 trimerleri ve virus tutunma proteini olarak işlev gören VP4 spike proteinleri bulunmaktadır (Arias ve López, 2021). Sialidaz enziminin etkinliği ile hücre yüzeyindeki Sia'lar ortadan kaldırılarak, RV'ların enfeksiyözitesinde düşüşlerin meydana geldiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre RV'ların hücre yüzeyine tutunmasında, glikoprotein sakkarit dalları üzerindeki terminal asidik şekerleri olarak Sia'nın anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Rotavirusların hücreye girişi, VP4 kapsid proteininin VP8 galektin alanı vasıtasıyla virus partikülünün etkileşimiyle başlayan karışık çok aşamalı bir süreçtir. VP5 kapsid proteini, hücre membranına virusun penetrasyonu için gerekli iken VP8 kapsid proteininin, hedef hücre yüzeyine virusun ilk tutunmasından sorumlu olduğu



tespit edilmiştir (Arias ve ark., 2015). Bazı RV'lar enfeksiyonu kolaylaştırmak amacıyla $\alpha 2\beta 1$ integrinine bağlanmak üzere VP5 kapsid proteinini kullanabilmektedir. RV'larda VP7 kapsid proteininin, $\alpha \beta 2$ ve $\alpha \beta 3$ integrinleri arasında etkileşim yoluyla da virusun hücreye girişine katıldığı bildirilmiştir (Graham ve ark., 2003). Rotavirusların ayrıca hücresele reseptör olarak doku-kan grubu antijenlerini (HBGA) kullanabildiği bildirilmiştir (Coulson, 2015). HBGA genetik kontroller altında epiteller ve kırmızı kan hücrelerinin üzerinde ve mukozal salgılarda eksprese olan sialile olmamış glikokonjugatlarıdır. HBGA'nın bazı insan rotavirus genotiplerinin, konak hücreye invazyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (Böhm ve ark., 2015).

Bluetongue virus (BTV), Reoviridae ailesi, Sedoreovirinae alt ailesi ve Orbivirus genusunda yer almaktadır. En dış kapsid proteinleri olan VP2 ve VP5, başlıca enfeksiyonun ilk aşamalarında virusun hücreye tutunması ve girişi için gerekli olmaktadır. Bu kapsid proteinlerinin altında VP1,VP4,VP6 küçük ve VP3, VP7 büyük polipeptit proteinleri mevcuttur (Saltık ve Kale, 2017). Bu kapsid proteinlerinden özellikle VP2'nin, konak hücre yüzeyinde Sia'ya bağlanmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Wu ve Roy, 2021). Sia'lar, omurgalı hayvan hücreleri yüzeyleri üzerinde özellikle tüm mukozal yüzeylerde bol miktarda bulunmaktadır ve birçok tip mikrobiyal ajan ile etkileşime girebilmektedir. Sia'ların farklı virus türlerinin konakçıda spesifik tanınmasını sağlamak, virus bağlanmasına ve hücre enfeksiyonlarına aracılık etmek gibi işlevlerinin olduğu bildirilmiştir. Buna ilaveten virus enfeksiyonunu engelleyen reseptör görevi de görebilmektedir (Wasik ve ark., 2016).

Coronaviridae

Coronavirus (CoV)'lar solunum, gastrointestinal, hepatik ve MSS hastalıklarına neden olan zarlı, tek iplikli, pozitif polariteli RNA viruslarıdır. İnsanlar dahil olmak üzere birçok memeli

türünde 45 CoV türü tespit edilmiştir (Cheng ve ark., 2021). CoV'lar alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört genus içermektedir (Reguera ve ark., 2014). Virionun en dıştaki bileşeni olan viral spike (S) proteini, hücre girişi, konak aralığı, doku ve hücre tropizminde rol almaktadır. CoV S proteini, konakçı proteazlar tarafından kovalent olmayan iki alt birime, S1 ve S2'ye ayrılmaktadır. Amino-terminal S1 alt birimi, reseptör bağlanmasından sorumlu olmaktadır. Karboksil-terminal S2 alt birimi ise membran füzyonuna aracılık etmektedir (Cheng ve ark., 2021).

Feline coronavirus (FCoV), canine coronavirus (CCoV) ve human coronavirus 229E (HCoV-229E) kendi konak türlerinin reseptörleri olarak aminopeptidaz N (APN veya CD13)'yi kullanmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde kedi APN, HCoV-229E ve CCoV tarafından da kullanılabilir. APN endotelial makrofaj hücreleri, dendritik hücreler, böbrek epitel hücreleri dahil çok çeşitli hücrede solunum ve enterik kanallarında ve hücrelerin sinaptik birleşme bölgelerinde yoğun bir şekilde eksprese olduğu bildirilmiştir (Luan ve Xu, 2007). Solunum ve enterik kanallar üzerinde APN'nin yüksek seviye ekspresyonu virus enfeksiyonu ve doku tropizminde ayrıca virus aktarımında önemli olabilmektedir (Cheng ve ark., 2021).

Yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar, Sia'nın HCoV-OC43 ve BCoV için bir reseptör olarak işlev görebileceğini bildirmişlerdir. Sia'nın Vero, hamster böbreği, tavuk embriyonik böbrek hücreleri ve trakea epitel hücrelerinin yüzeyinden çıkarılması ile IBV enfeksiyonuna karşı duyarlılığın azaldığı gözlemlenmiştir (Cheng ve ark., 2021).

Coronavirüslerin heparan sülfatı bağlanma faktörü olarak kullanması, genellikle hücre kültürü adaptasyonunun bir sonucudur. Heparan sülfat ayrıca hücre bağlanmasını ve girişini kolaylaştırarak SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girişine yardımcı olduğu gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2021).

Tablo 3. *Coronaviridae* ailesi içerisindeki virusların kullandığı bazı hücresele reseptörler ve tutunma faktörleri (Cheng ve ark., 2021).

Genus	Virus Türleri	Reseptör	Tutunma Faktörü
Alphacoronavirus	FCoV	Feline APN	Heparan sülfat, DC/L-SIGN
	CCoV	Canine APN	
Betacoronavirus	MHV	CEACAM1	Sialik asit, Heparan sülfat
	BCoV	Bilinmiyor	Sialik asit, Heparan sülfat
	SARS-CoV	ACE2	Heparan sülfat, DC/L-SIGN
	SARS-CoV-2	ACE2	Heparan sülfat, DC/L-SIGN
Gammacoronavirus	IBV	Bilinmiyor	Sialik asit, Heparan sülfat, DC/L-SIGN

APN: Aminopeptidaz N FCoV: *feline coronavirus* CCoV: *canine coronavirus* MHV: *mouse hepatitis virus* BCoV: *bovine coronavirus* SARS-CoV: *severe acute respiratory syndrome coronavirus* SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* IBV: *infectious bronchitis virus* CEACAM1: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 DC/SIGN: Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin



DC-SIGN (dendritik hücreye özgü ICAM-3-kapıcı olmayan integrin) ve onun homoloğu L-SIGN (CD209L veya DC-SIGNR) tip II C-tipi lektinlerdir. DC/L-SIGN, hücre yapışmasına ve patojen tanımaya aracılık etmektedir. Birçok virusun hücreye girişinde, enfeksiyonunda ve bulaşmasında rol oynamaktadır. DC-SIGN'in, virusların konakçı hücreleri enfekte etmesi için plazma zarı üzerinde lipid sal adı verilen kolesterol açısından zengin bir mikro alan içinde bulunduğu bildirilmiştir. DC/L-SIGN'in SARS-CoV'nin hücelere girişindeki rolü tartışmalıdır. DC-SIGN ve/veya L-SIGN'in SARS-CoV, HCoV-NL63 ve feline infectious peritonitis virus (FIPV)'un hücelere girişini artırmak üzere bir bağlanma faktörü olarak işlev görebileceği gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2021).

Karaciğer ve lenf düğümlerindeki sinüzoidal endotelial hücrelerde L-SIGN ile birlikte eksprese olan başka bir C-tipi lektindir ve ağır akut solunum hastalıkları sendromu (SARS)'nun hücelere girişini desteklemektedir (Cheng ve ark., 2021). *Coronaviridae* ailesine ait diğer virusların kullanmış oldukları hücre reseptörleri ve viral tutunma faktörleri Tablo 3'te verilmiştir.

Flaviviridae

Flaviviridae ailesi Flavivirus, Hepacivirus, Pegivirus ve Pestivirus olmak üzere 4 genustan oluşmaktadır (Neufeldt ve ark., 2018). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV), Pestivirus genusu içerisinde yer almaktadır (Smith ve ark., 2017).

BVDV, diğer pestiviruslar gibi zarlı, pozitif polariteli ve tek iplikli RNA genomuna sahip olan viruslardır (Su ve ark., 2021). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV), Flaviviridae familyasında Pestivirus genusu içerisinde yer almaktadır (Saltik ve ark., 2022). BVDV için tespit edilmiş membran kofaktör proteini olan CD46, virusun hücreye bağlanmasına aracılık etmektedir. CD46, konakçı dokularda biriken komplement faktörler olan C3b ve C4b'yi parçalamak için plazma serin proteaz faktör l'e kofaktör olarak işlev görmektedir. Böylece otolog hücreler, komplement aracılı hasardan korunmaktadır. CD46, diğer hücre yüzeyi proteinleri olan CD35, CD21 ve CD55'i içeren komplement aktivasyonunun düzenleyicileri ailesi içerisinde bulunmaktadır. Ayrıca Madin-Darby sığır böbrek (MDBK) hücrelerinde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDL-R)'ne karşı antikörlerin BVDV virusu ile enfeksiyonunu engellediği için LDL-R'nin, BVDV'nin hücelere girişinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Maurer ve ark., 2004).

Retroviridae

Retroviridae ailesi, *Orthoretrovirinae* ve *Spumaretrovirinae* olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır. *Orthoretrovirinae* alt ailesi içerisinde *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*,

Deltaretrovirus, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus* ve *Lentivirus* genusları yer almaktadır (Coffin ve ark., 2021).

Retrovirusların dünya çapında yaygın olarak görülmektedir. Bunun nedeni virus replikasyonu ile ilişkili hızlı genetik değişimlerdir. Enfekte olmuş konakçıda virusun devamlı surette bulunması, immun sistemin virusta antijenik drift nedeniyle değişen epitop alanlarına karşı sürekli bağışıklık tepkilerini oluşturamaması ve antijen çeşitliliği nedeniyle doğru teşhisin konulamaması, virusun yaygınlığına neden olan diğer etmenlerdir. Tüm bu faktörler, virusa karşı etkili ve güvenli aşuların geliştirilememesine neden olmaktadır (Minardi da Cruz ve ark., 2013).

Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) ve visna-maedi virus (VMV), yapısal, genetik ve patojenik benzerliklerinden dolayı küçük ruminant lentivirusları (SRLV) olarak bilinmektedir ve Retroviridae ailesinde onkogenik olmayan Lentivirus genusu içinde yer almaktadır. SRLV'nin önemli bir tropizmini, monosit/makrofajlar ve dendritik hücreler göstermektedir. SRLV ayrıca mikrogliya, endotelial hücreleri, dalak ve korneal hücreleri, hepatositleri, kardiyak miyositleri, testis hücreleri, fibroblastlar ve diğer dokuların epitelyal hücrelerini enfekte edebilmektedir (Adedeji ve ark., 2013). SRLV'nin meme bezi epitelyal hücrelerini de enfekte etmesiyle, anneden yavruya virusun geçişi meydana gelebilmektedir (Blacklaws, 2012).

Retroviruslarda gag, pol ve env olmak üzere üç temel gen bulunmaktadır. MVV ve CAEV genomlarında da mevcut olan bu genlerden gag geni DNA'yı koruyan integral yapısal proteinleri, pol geni, replikasyon ve DNA entegrasyonunda yer alan proteaz (PR), reverz transkriptaz (RT) ve integras (IN) enzimlerini, env geni ise virus zarfında yer alan yüzey (gp135SU) ve transmembran (gp46TM) glikoproteinlerini kodlamaktadır. SU, virusun hücre reseptörlerine tutunmasında ve hücreye girişinde rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca SU'nun antikör üretimini uyardığı ve genetik olarak değişime yatkın olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle SU'daki modifikasyonlar farklı izolatların antijenik değişkenliğini belirlemektedir (Gomez-Lucia ve ark., 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda koyunlarda Visna-Maedi enfeksiyonlarında hücre reseptör olarak mannoz reseptörü (MR) tespit edilmiştir. MR gibi hücre membranında sabitlenmiş diğer lektinler, birçok patojenin yüzeyinde mevcut olan glikozilenmiş kısımlar için bir affiniteye sahip olduğu tespit edilmiştir. MR monosit/makrofajlar, endotelial hücreler, perivasküler mikrogliya, böbrek mezengial hücreler, trakeal düz kas hücreleri, Langerhans hücreleri ve retinal pigment epitelyumu gibi hücrelerde bulunmaktadır. MR patojenlerin yüzeyini tanımaktadır, ayrıca fagositozis ve endositozis, hücre göçü, hücre içi sinyalleşme, antijen işleme ve sunumu, pro-



inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin üretimi gibi birçok olaya da dahil olmaktadır (Crespo ve ark., 2011).

Human immundeficiency virus 1 (HIV-1) hastalarıyla yapılan araştırmalar, konakçı direncini veya duyarlılığını etkileyen genetik parametreler ile ilgili önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. HIV-1 direnci ile ilişkili genlerin, MHC sınıf I, kemokin reseptörü (CCR) 5, katil immunglobulin benzeri reseptör (KIR) ve çan benzeri reseptör (TLR)'ler gibi çeşitli bağışıklık moleküllerini kodladığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, SRLV'ye dirençteki tür farklılıklarının yanı sıra, koyun TLR 7, 8, CCR5 ve MHC genlerindeki polimorfizmlerin, SRLV'ye karşı direnç gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Stonos ve ark., 2014).

Bovine leukemia virus (BLV), *Deltaretrovirus* genusu içerisinde yer almaktadır ve enzootik bovine leukosis (EBL)'in etiyolojik ajanıdır. EBL de sığırların doğal olarak B hücreleri enfekte olmaktadır ve malignant lenfosarkoma tablosu görülmektedir. Son yıllarda Bai ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada BLV için katyonik amina asid taşıyıcı 1 (CAT1) çözünen taşıyıcı ailesi 7 üyesi 1 (SLC7A1)'in hücresele reseptör olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. CAT proteinleri, moleküler düzeyde tanımlanan ilk memeli amino asit taşıyıcıları arasındadır ve çoğu hücrede katyonik amino asitler için önemli giriş yolu olarak görülmektedir. CAT proteinleri ayrıca substratların dışarı çıkışına da aracılık etmektedir. Aynı zamanda CAT1'in fonksiyonel BLV reseptörü olarak konakçı aralığından sorumlu olduğu da belirtilmektedir (Bai ve ark., 2019).

Poxviridae

Sheeppox virus (SPPV) *Poxviridae* ailesi, *Chordopoxvirinae* alt ailesi altında ve *Capripoxvirus* (CaPV) genusu içerisinde sınıflandırılmıştır. SSPV virionlarının, konak hücre yüzeyi üzerindeki glikozaminoglikanları reseptör olarak kullandığı bildirilmiştir (Sonowal ve ark., 2021).

Parapoxvirus genusunda yer alan Orf virus (ORFV)'lar ise kemokin bağlanma proteini (CKBP) C, CC ve CXC sınıfı kemokinlere yüksek derece bir affinite ile bağlanmaktadır (Couñago ve ark., 2015). Kemokinler, enfeksiyon veya hücresele hasar alanlarına immun hücrelerin kemotaksisine aracılık ederek immun yanıtta anahtar bir rol oynamaktadır (Moser ve Willmann, 2004). Ayrıca ORFV CKBP, lökosit reseptörü ve kemokinlerin yüzeyinde bağlı olan glikozaminoglikan bağlanma alanları ile etkileşime girebilmektedir (Couñago ve ark., 2015).

Herpesviridae

Bovine herpesvirus-1 (BoHV-1/BHV-1) *Herpesviridae* ailesi, *Alphaherpesvirinae* alt ailesi, *Varicellovirus* genusu içinde yer almaktadır. *Alphaherpesvirus*'lar, hücre membranı ve viral zarf arasında hem reseptör bağlanmasına ve hem de füzyona

aracılık eden çok sayıda zarf glikoproteinlerini kodlamaktadır (Eisenberg ve ark., 2012). Glikoprotein B, D, H ve L (gB, gD, gH ve gL), virus tarafından kodlanan zarf glikoproteinleri olarak bildirilmiştir (Spear ve Longnecker, 2003). Özellikle gD, alphaherpesvirusların başarılı bir şekilde hücrelerin içerisine girişinde rol oynadığı kabul edilmiş olan viral bir ligandır (Manoj ve ark., 2004). gD tarafından hedeflenen çoklu reseptörler tespit edilmiştir. Bunlar 3-O-sülfatlanmış heparan sülfat, herpesvirus giriş mediatörü, nektin-1 ve nektin-2'dir (Spear ve ark., 2000; Tiwari ve ark., 2006;). Nektin-1, poliovirus reseptörü ile ilgili proteinlerden biri olarak izole edilmiştir ve PRR-1 olarak isimlendirilmiştir. Nektin-2'de başlangıçta insan poliovirus reseptörü (PVR)'nün murin homologu olarak izole edilmiştir. Ancak başka bir polio virus reseptörü ile ilgili protein olduğu ortaya çıkmıştır ve PRR-2 olarak isimlendirilmiştir. Nektin-1, Ca²⁺ bağımsız immunoglobülin benzeri hücre adezyon molekülüdür (Mandai ve ark., 2015). Nektin-1'in hücre adezyonu, polarizasyon, hareket ve proliferasyon gibi hücresele aktivitelerde de önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Ogita ve Takai, 2006). Nektin-2 ise spesifik olarak sertoli hücrelerinde bulunmaktadır ve hücre adezyon molekülü olarak işlev görmektedir (Ozaki-Kuroda ve ark., 2002).

Parvoviridae

Canine parvovirus tip 2 (CPV-2), *Protoparvovirus* genusuna aittir. CPV-2'nin, Feline parvovirus (FPV) ile antijenik yakınlığı olduğu bilinmektedir. Virus replikasyonunun intestinal kripte epitelyal hücreleri, kemik iliğindeki prekürsör hücreler ve myokardiyositler gibi sadece hızlı bir şekilde bölünebilen hücrelerde olduğu gözlemlenmiştir. (Cotmore ve ark., 2014). Kedilerin ise oldukça bulaşıcı ve ölümcül bir hastalık olan feline panleukopenia etkeni ise FPV'dir. FPV'nin replikasyonu çoğunlukla 6 haftalık yaşın üzerinde etkilenen kedilerde lenfoid doku, kemik iliği ve intestinal mukoza gibi başlıca mitotik olarak aktif olan dokularda gözlemlenmektedir (Stuetzer ve Hartmann, 2014).

CPV ve FPV kapsidlerinin, insan ve kedi transferrin reseptörleri (TfR)'e bağlandığı bildirilmektedir (Parker ve ark., 2001). Transferrin (Tf), omurgalılarda, hücrelere dolaşım yoluyla güvenli bir şekilde demir iyonunu iletmektedir ve iki tane reseptörü (TfR1 ve TfR2) bulunmaktadır. Hücresele demir eksikliği durumunda, TfR1 ekspresyonu artarken, demir fazlalığında ise TfR1 ekspresyonu düşüş göstermektedir (Kawabata, 2019). Kanser hücreleri, osteoklastlar ve aktif lenfositler gibi hızlı bir şekilde çoğalan hücreler ve enerji gerektiren hücrelerde artmakta olan demir ihtiyacından dolayı TfR1, yüksek seviyelerde ekspresyon olmaktadır (Roodman, 2009). Ayrıca hemoglobin sentezi için yüksek miktarlarda demir gerekli olan eritroblastlarda da yüksek seviyelerde TfR1 ekspresyonu görülmektedir. İnsan TfR2 geni ise α ve β olmak



üzere iki forma çevrilmektedir. Tfr2- α , tip 2 membran proteinidir ve hepatositlerde ve eritroid prekürsör hücrelerde eksprese olmaktadır (Kawabata, 2019). Tfr2- β ise başlıca sitosolikdir ve düşük seviyelerde çok çeşitli hücrelerde eksprese olmaktadır. Hem CPV ve hem de FPV'nin, bazı konakçı hücrelerin yüzeyinde bulunan Sia'ya bağlanabildiği de bildirilmiştir (Parker ve ark., 2001).

Papillomaviridae

Papillomavirus (PV)'lar zarsız, çift iplikli DNA viruslarıdır. PV'nin önemli kapsid proteini olan L1'in, virusun başlıca keratinosit hücrelerinin yüzeyine bağlanmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ancak heparan sülfat ve $\alpha\beta 4$ integrin kompleksinin hücre reseptör olarak işlev görebileceği düşünülmektedir (Fothergill ve McMillan, 2006).

Bovine papillomavirus (BPV)'un onkoprotein olarak düşünülen BPV-1 *E5 onkogeni*'nin, 44 aminoasit içeren önemli bir protein kodladığı bildirilmiştir. BPV'nin neden olduğu karsinogenezin altında yatan mekanizmasının, E5 onkoproteininin trombosit kaynaklı büyüme faktörü- β reseptörü (PDGF- β R)'ne bağlanması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Borzacchiello ve ark., 2006).

Human papillomavirus (HPV), epitelyal katmandaki açık yara yoluyla squamöz epitelyumun bazal katmandaki keratinositleri enfekte etmektedir (Gravitt ve Winer, 2017). Virus bazal hücrelere ulaştıktan sonra heparan sülfat ile L1 proteininin etkileşime girdiği bildirilmiştir (Aranda-Rivera ve ark., 2021).

Rhabdoviridae

Kuduz, bulaşıcı hastalıklar arasında en yüksek derece öldürücülüğe sahiptir. Hastalık etkeni *Lyssavirus* genusuna ait olan Rabies virus'tur. Rabies virusun genomu, nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), matriks protein (M), glikoprotein (G) ve büyük polimeraz protein (L) kodlayan beş gen içermektedir. G protein enfeksiyon sırasında reseptöre bağlanmadan sorumlu olan bir integral transmembran glikoproteinidir (Etessami ve ark., 2000). Şu ana kadar nikotinik asetilkolin reseptör $\alpha 1$ (nAChR $\alpha 1$), nöral hücre adezyon molekülü (NCAM), p75 nörotrofin reseptör (p75NTR-düşük affinite sinir büyüme faktörü reseptörü) ve metabotropik glutamat reseptör 2 (mGluR2) Rabies virusun konak hücre reseptörleri olarak tespit edilmiştir. Rabies virusun ayrıca hücre girişi için integrin $\beta 1$ 'i kullandığı da bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018; Shuai ve ark., 2020).

Nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR)'nün, presinaptik sinir membranında değil de postsinaptik kas membranında yerleşim göstermesi, Rabies virusun tespit edilen ilk reseptör olmasını sağlamıştır (Lafon, 2005). Ayrıca Rabies virus, ilk olarak çizgili kas hücrelerinde çoğalmaktadır ve kas hücrelerini enfekte

etmek için nAChRs'yi kullanabilmektedir (Schnell ve ark., 2010).

Metabotropik glutamat reseptörler, G-proteini bağlı reseptör (GPCR)'ler ailesine ait olan hepta- α -helikal transmembran proteinleridir. Metabotropik glutamat reseptör 2 (mGluR2), merkezi sinir sisteminde anahtar bir rol oynamaktadır. mGluR2 dimerlerine glutamat bağlanmasının, Gi/o proteinleri yoluyla adenilat siklaz aktivitesinin inhibisyonunu uyararak için reseptörün transmembran alanı yoluyla bir sinyal ilettiği gösterilmiştir (Kurth ve ark., 2020). NCAM, hücre adezyon molekülleri IgSF'ye aittir ve yalnızca nöronlarda eksprese olmaktadır. NCAM, hipokampal alanlarda sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Sytnyk ve ark., 2017).

p75 nörotrofin reseptörü (p75^{NTR}), sinir büyüme faktörü reseptörü (NGFR) ve tümör nekroz faktör reseptörü üst ailesi (TNFRSF) 16 olarak bilinmektedir. Nörotrofik büyüme faktörleri ailesi içinde tespit edilen ilk reseptördür. Memelilerin ilk gelişimlerinde p75^{NTR}, sinir sisteminde yüksek derecede eksprese olmaktadır ve sinir büyümesinin desteklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Zhang ve ark., 2021).

Vesicular stomatitis virus (VSV), *Rhabdoviridae* ailesi, *Vesiculovirus* genusu içerisinde yer almaktadır. VSV'nin hücreye girişinin, zarf glikoprotein G tarafından kolaylaştırıldığı bildirilmiştir (Roche ve ark., 2008). Glikoprotein G, virusun spesifik bir reseptöre bağlanması ile enfeksiyon siklusunun ilk aşamasında önemli bir rol üstlenmektedir (Albertini ve ark., 2012). VSV'nin başlangıçta hücre yüzeyinde bulunan lipid fosfatidilserin ile etkileşime girerek tutunduğu ve hücreye girdiği düşünülmekteydi (Coil ve Miller, 2004). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda LDL-R ve bu reseptör ailesi üyelerinin, VSV'nin hücre reseptör işlevi gördüğü tespit edilmiştir (Finkelshtein ve ark., 2013).

Bazı virus ailesi ve üyelerinin kullandıkları reseptörler Tablo 4'te sunulmuştur.



Tablo 4. Bazı virus ailesi ve üyelerinin kullandıkları reseptörler

Virus ailesi	Genus	Virus	Reseptörler
Reoviridae	Rotavirus	Rotavirus	Sialik asit, İntegrinler, HBGA
	Orbivirus	Bluetongue virus	Sialik asit
Flaviviridae	Pestivirus	Bovine viral diarrhoea virus	CD46, LDL-R
Retroviridae	Lentivirus	Visna Maedi virus	MR
	Deltaretrovirus	Bovine leukemia virus	CAT-1
Poxviridae	Capripoxvirus	Sheeppox virus	Glikozaminoglikan
	Parapoxvirus	Orf virus	CKBP
Herpesviridae	Varicellovirus	Bovine herpesvirus-1	Heparan sülfat, Herpesvirus giriş mediatörü, Nektin-1, Nektin-2
Parvoviridae	Protoparvovirus	Canine parvovirus-2	TfR
		Feline parvovirus	TfR
Papillomaviridae		Bovine papillomavirus	PDGF-βR
Rhabdoviridae	Lyssavirus	Rabies virus	nAChRα1, NCAM, p75NTR, mGluR2, İntegrin β1
	Vesiculovirus	Vesicular stomatitis virus	LDL-R

CAT-1: Katyonik amina asit taşıyıcı 1 CKBP: Kemokin bağlanma proteini HBGA: Doku-kan grubu antijenleri LDL-R: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü mGluR2: Metabotropik glutamat reseptörü 2 MR: Mannoze reseptörü nAChRα1: Nikotinik asetilkolin reseptörü α1 NCAM: Nöral hücre adezyon molekülü PDGF-βR: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü-β reseptörü p75NTR: p75 nörotrofin reseptörü TfR: Transferrin reseptörü

Sonuç ve Öneri

Viral reseptörler, yalnızca hücre içinde çoğalabilen virusların duyarlı hücrelere girişinin ilk basamağını teşkil ettiği için kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca viruslar çoğalabilmek için konak, doku ve hücrelerde seçici davranmaktadır. Örneğin myxoma virus insanlarda herhangi bir enfeksiyona neden olmazken tavşanları enfekte edebilmektedir. Benzer şekilde influenza virus, akciğer dokusunu enfekte edebilirken beyin dokusunu enfekte edemez. HIV makrofajlarda çoğalabilirken, sinir hücrelerinde çoğalamaz. Bu durum virusların hücrelere tutunmasında ve girişinde rol oynayan reseptörler ile ilişkilendirilmektedir.

Virus-reseptör etkileşimleri, anti-viral ilaçların uygun şekilde hazırlanmasına da öncülük etmektedir. Çünkü bazı virusların yüzey proteinleri, konakçı immün yanıtına ve çevre koşullarına bağlı olarak mutasyona uğramaya yatkındır. Bu durum konakçı immün hücrelerinin aynı hastalığa neden olan virüsü tanıyamasına neden olur. Dolayısıyla viral hastalıklardan korunmak için yapılan aşılarda, virusta meydana gelen bu antijenik değişimlerden dolayı konakta herhangi bir koruma sağlamayacak ve aynı hastalık belirtileri sürekli tekrarlanacaktır. Daha ileri safhalarda, hastalıkların farklı coğrafi bölgelere yayılması neticesinde epidemiler ve hatta pandemiler ortaya çıkabilmektedir. Konağın virüsü bir antijen olarak tanınmasında da reseptörler, temel bir işlev görmektedir. Konuyla ilgili olarak, kullandıkları reseptörleri tespit edilmemiş virus türleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin de belirlenmesi ile viral tropizmin ve veteriner alanda hastalıkların patogeneze mekanizmalarının daha iyi anlaşılması sağlanmış olacaktır.

Teşekkür

Bu derlemeyi hazırlamamda bana yardımlarını hiç aksatmayan danışman hocam Hasbi Sait SALTİK'a teşekkürlerimi sunarım.

Mali Destek

Bu çalışma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektöründen hibe/destek almamıştır.

Etik Beyanı

Bu çalışmanın yapılmasında Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (HADYEK) İzin Belgesi gerekmemektedir.

Yazar Katkıları

Oğuzhan KAPLAN araştırmanın yazımında ve yorumlanmasında görev almıştır.

Kaynaklar

- Adedeji, A. O., Barr, B., Gomez-Lucia, E., & Murphy, B. (2013). A polytropic caprine arthritis encephalitis virus promoter isolated from multiple tissues from a sheep with multisystemic lentivirus-associated inflammatory disease. *Viruses*, 5(8), 2005-2018. <https://doi.org/10.3390/v5082005>
- Albertini, A. A., Baquero, E., Ferlin, A., & Gaudin, Y. (2012). Molecular and cellular aspects of rhabdovirus entry. *Viruses*, 4(1), 117-139. <https://doi.org/10.3390/v4010117>
- Aranda-Rivera, A.K., Cruz-Gregorio, A., Briones-Herrera, A., & Pedraza-Chaverri, J. (2021). Regulation of autophagy by high- and low-risk human papillomaviruses. *Reviews in Medical Virology*, 31(2), e2169. <https://doi.org/10.1002/rmv.2169>
- Arias, C.F., & López, S. (2021). Rotavirus cell entry: not so simple after all. *Current Opinion in Virology*, 48, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.011>
- Arias, C. F., Silva-Ayala, D., & Lopez, S. (2015). Rotavirus entry: a deep journey into the cell with several exits. *Journal of Virology*, 89, 890-893. <https://doi.org/10.1128/JVI.01787-14>
- Bai, L., Sato, H., Kubo, Y., Wada, S., & Aida, Y. (2019). CAT1/SLC7A1 acts as a cellular receptor for bovine leukemia virus infection. *The FASEB*



- Journal, 33(12), 14516-14527. <https://doi.org/10.1096/fj.201901528R>
7. Blacklaws, B. A. (2012). Small ruminant lentiviruses: immunopathogenesis of Visna-Maedi and caprine arthritis and encephalitis virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 35(3), 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.12.003>
 8. Borzacchiello, G., Russo, V., Gentile, F., Roperto, F., Venuti, A., Nitsch, L., Campo, M. S., & Roperto, S. (2006). Bovine papillomavirus E5 oncoprotein binds to the activated form of the platelet-derived growth factor beta receptor in naturally occurring bovine urinary bladder tumours. *Oncogene*, 25, 1251-1260. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209152>
 9. Böhm, R., Fleming, F. E., Maggioni, A., Dang, V. T., Holloway, G., Coulson, B. S., von Itzstein, M., & Haselhorst, T. (2015). Revisiting the role of histoblood group antigens in rotavirus host-cell invasion. *Nature Communications*, 6(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/ncomms6907>
 10. Cheng, Y. R., Li, X., Zhao, X., & Lin, H. (2021). Cell Entry of Animal Coronaviruses. *Viruses*, 13(10), 1977. <https://doi.org/10.3390/v13101977>
 11. Coffin, J., Blomberg, J., Fan, H., Gifford, R., Hatzioannou, T., Lindemann, D., Mayer, J., Stoye, J., Tristem, M., & Johnson, W. (2021). ICTV Virus Taxonomy Profile: Retroviridae 2021. *Journal of General Virology*, 102(12). 10.1099/jgv.0.001712
 12. Coil, D. A., & Miller, A. D. (2004). Phosphatidylserine is not the cell surface receptor for vesicular stomatitis virus. *Journal of Virology*, 78, 10920-10926. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.10920-10926.2004>
 13. Cotmore, S. F., Agbandje-McKenna, M., Chiorini, J. A., Mukha, D. V., Pintel, D. J., Qiu, J., Soderlund-Venermo, M., Tattersall, P., Tijssen, P., Gatherer, D., & Davison, A. J. (2014). The family Parvoviridae. *Archives of Virology*, 159, 1239-1247. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1914-1>
 14. Coulson, B. S. (2015). Expanding diversity of glycan receptor usage by rotaviruses. *Current Opinion in Virology*, 15, 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.08.012>
 15. Couñago, R. M., Knapp, K. M., Nakatani, Y., Fleming, S. B., Corbett, M., Wise, L. M., Mercer, A. A., & Krause, K. L. (2015). Structures of Orf virus chemokine binding protein in complex with host chemokines reveal clues to broad binding specificity. *Structure*, 23(7), 1199-1213. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.023>
 16. Crespo, H., Reina, R., Glaría, I., Ramírez, H., de Andrés, X., Jáuregui, P., Luján, L., Martínez-Pomares, L., Amorena, B., & de Andrés, D. F. (2011). Identification of the ovine mannose receptor and its possible role in Visna/Maedi virus infection. *Veterinary Research*, 42(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-28>
 17. De Salort, J., Sintes, J., Llinàs, L., Matesanz-Isabel, J., & Engel, P. (2011). Expression of SLAM (CD150) cell-surface receptors on human B-cell subsets: from pro-B to plasma cells. *Immunology Letters*, 134, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.09.021>
 18. Di Teodoro, G., Bortolami, A., Teodori, L., Leone, A., D'Alterio, N., Malatesta, D., Rosamilia, A., Colaïanni, M. L., Petrini, A., Terregino, C., Savini, G., Bonfante, F., & Lorusso, A. (2019). Replication kinetics and cellular tropism of emerging reoviruses in sheep and swine respiratory ex vivo organ cultures. *Veterinary microbiology*, 234, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.06.001>
 19. Eisenberg, R. J., Atanasiu, D., Cairns, T. M., Gallagher, J. R., Krummenacher, C., & Cohen, G. H. (2012). Herpes virus fusion and entry: A story with many characters. *Viruses*, 4, 800-832. <https://doi.org/10.3390/v4050800>
 20. Etessami, R., Conzelmann, K. K., Faday-Ghotbi, B., Natelson, B., Tsiang, H., & Ceccaldi, P. E. (2000). Spread and pathogenic characteristics of a G-deficient rabies virus recombinant: an in vitro and in vivo study. *Journal of General Virology*, 81(9), 2147-2153. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-9-2147>
 21. Finkelstein, D., Werman, A., Novick, D., Barak, S., & Rubinstein, M. (2013). LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 7306-7311. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214441110>
 22. Fothergill, T., & McMillan, N. A. (2006). Papillomavirus virus-like particles activate the PI3-kinase pathway via alpha-6 beta-4 integrin upon binding. *Virology*, 352, 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.05.002>
 23. Gomez-Lucia, E., Barquero, N., & Domenech, A. (2018). Maedi-Visna virus: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9, 11-21. 10.2147/VMRR.S136705
 24. Graham, K. L., Halasz, P., Tan, Y., Hewish, M. J., Takada, Y., Mackow, E. R., Robinson, M. K., & Coulson, B. S. (2003). Integrin-using rotaviruses bind $\alpha 2 \beta 1$ integrin $\alpha 2$ I domain via VP4 DGE sequence and recognize $\alpha \beta 2$ and $\alpha \beta 3$ by using VP7 during cell entry. *Journal of Virology*, 77, 9969-9978. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.18.9969-9978.2003>
 25. Gravitt, P. E., & Winer, R. L. (2017). Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses*, 9(10), 1-10. <https://doi.org/10.3390/v9100267>
 26. Jindrák, L., & Grubhoffer, L. (1999). Animal virus receptors. *Folia Microbiologica*, 44(5), 467-486. <https://doi.org/10.1007/BF02816247>
 27. Katze, M. G., Korth, M. J., Law, G. L., & Nathanson, N. (2015). Viral pathogenesis: from basics to systems biology (pp. 29-30). Academic Press.
 28. Kawabata, H. (2019). Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037>
 29. Kjellén, L., & Lindahl, U. (1991). Proteoglycans: structures and interactions. *Annual Review of Biochemistry*, 60, 443-475. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.60.070191.002303>
 30. Kurth, M., Lolicato, F., Sandoval-Perez, A., Amaya-Espinosa, H., Teslenko, A., Sinning, I., Beck, R., Brügger, B., & Aponte-Santamaría, C. (2020). Cholesterol Localization around the Metabotropic Glutamate Receptor 2. *The Journal of Physical Chemistry B*, 124(41), 9061-9078. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05264>
 31. Lafon, M. (2005). Rabies virus receptors. *Journal of Neurovirology*, 11, 82-87. <https://doi.org/10.1080/13550280590900427>
 32. Luan, Y., & Xu, W. (2007). The Structure and Main Functions of Aminopeptidase N. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 639-647. <https://doi.org/10.2174/092986707780059571>
 33. Mandai, K., Rikitake, Y., Mori, M., & Takai, Y. (2015). Nectins and nectin-like molecules in development and disease. *Current Topics in Developmental Biology*, 112, 197-231. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2014.11.019>
 34. Manoj, S., Jogger, C. R., Myscofski, D., Yoon, M., & Spear, P. G. (2004). Mutations in herpes simplex virus glycoprotein D that prevent cell entry via nectins and alter cell tropism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 12414-12421. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404211101>
 35. Maurer, K., Krey, T., Moennig, V., Thiel, H. J., & Rümmerpaf, T. (2004). CD46 is a cellular receptor for bovine viral diarrhoea virus. *Journal of Virology*, 78(4), 1792-1799. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.4.1792-1799.2004>
 36. Minardi da Cruz, J. C., Singh, D. K., Lamara, A., & Chebloune, Y. (2013). Small ruminant lentiviruses (SRLVs) break the species barrier to acquire new host range. *Viruses*, 5(7), 1867-1884. <https://doi.org/10.3390/v5071867>
 37. Moser, B., & Willmann, K. (2004). Chemokines: role in inflammation and immune surveillance. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 84-89. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028316>
 38. Navaratnarajah, C. K., Generous, A. R., Yousaf, I., & Cattaneo, R. (2020). Receptor-mediated cell entry of paramyxoviruses: Mechanisms, and consequences for tropism and pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 295(9), 2771-2786. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.009961>
 39. Neufeldt, C. J., Cortese, M., Acosta, E. G., & Bartenschlager, R. (2018). Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 125-142. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.170>
 40. Ogita, H., & Takai, Y. (2006). Nectins and nectin-like molecules: Roles in cell adhesion, polarization, movement, and proliferation. *IUBMB Life*, 58(5-6), 334-343. <https://doi.org/10.1080/15216540600719622>
 41. Ozaki-Kuroda, K., Nakanishi, H., Ohta, H., Tanaka, H., Kurihara, H., Mueller, S., Irie, K., Ikeda, W., Sasaki, T., Wimmer, E., Nishimune, Y., & Takai, Y. (2002). Nectin couples cell-cell adhesion and the actin scaffold at heterotypic testicular junctions. *Current Biology*, 12, 1145-1150. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00922-3](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00922-3)
 42. Parker, J. S. L., Murphy, W. J., Wang, D., O'Brien, S. J., & Parrish, C. R. (2001). Canine and feline parvoviruses can use human or feline transferrin receptors to bind, enter, and infect cells. *Journal of Virology*, 75, 3896-



3902. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.8.3896-3902.2001>
43. Pratakpiriya, W., Ping Teh A. P., Radtanakatikanon, A., Pirarat, N., Thi Lan, N., Takeda, M., Techangamsuwan, S., & Yamaguchi, R. (2017). Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs. *Scientific Reports*, 7, 349. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00375-6>
44. Reguera, J., Mudgal, G., Santiago, C., & Casasnovas, J. M. (2014). A structural view of coronavirus-receptor interactions. *Virus Research*, 194, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.10.005>
45. Reymond, N., Fabre, S., Lecocq, E., Adelaïde, J., Dubreuil, P., & Lopez, M. (2001). Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with nectin1/PRR1 through V domain interaction. *Journal of Biological Chemistry*, 276(46), 43205-43215. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103810200>
46. Rima, B., Balkema-Buschmann, A., Dundon, W. G., Duprex, P., Easton, A., Fouchier, R., Kurath, G., Lamb, R., Lee, B., Rota, P., Wang, L., & Consortium, I. R. (2019). ICTV virus taxonomy profile. *Paramyxoviridae*. *Journal of General Virology*, 100 (12), 1593-1594. [10.1099/jgv.0.001328](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001328)
47. Roche, S., Albertini, A. A., Lepault, J., Bressanelli, S., & Gaudin, Y. (2008). Structures of vesicular stomatitis virus glycoprotein: membrane fusion revisited. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1716-1728. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7534-3>
48. Roodman, G. D. (2009). Osteoclasts pump iron. *Cell Metabolism*, 9(5), 405-406. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.04.005>
49. Ruiz-Sáenz, J., Goetz, Y., Tabares, W., & López-Herrera, A. (2009). Cellular receptors for foot and mouth disease virus. *Intervirology*, 52(4), 201-212. <https://doi.org/10.1159/000226121>
50. Saltık, H. S., & Kale, M. (2017). Mavdil Virus Hastalığı. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(1), 32-44. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.284387>
51. Saltık, H. S., & Kale, M. (2022). Rapid molecular detection and isolation of Canine Distemper Virus in naturally infected dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.33988/auvfd.846475>
52. Saltık, H., & Kale, M. (2020): Evaluation of infection with N protein-specific Immunoglobulin M and G in naturally occurring distemper in dogs. *Veterinárni Medicina*, 65: 168-173. <https://doi.org/10.17221/31/2019-VETMED>
53. Saltık, H. S., Kale, M., & Atli, K. (2022). First molecular evidence of border disease virus in wild boars in Turkey. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 243-250. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09852-w>
54. Schnell, M. J., McGettigan, J. P., Wirblich, C., & Papaneri, A. (2010). The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 8(1), 51-61. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2260>
55. Shuai, L., Wang, J., Zhao, D., Wen, Z., Ge, J., He, X., Wang, X., & Bu, Z. (2020). Integrin $\beta 1$ promotes peripheral entry by Rabies virus. *Journal of Virology*, 94(2), e01819-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01819-19>
56. Smith, D. B., Meyers, G., Bukh, J., Gould, E. A., Monath, T., Muerhoff, A. S., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Stapleton, J. T., Simmonds, P., & Becher, P. (2017). Proposed revision to the taxonomy of the genus Pestivirus, family Flaviviridae. *Journal of General Virology*, 98, 2106-2112. [10.1099/jgv.0.000873](https://doi.org/10.1099/jgv.0.000873)
57. Sonowal, J., Patel, C. L., Gandham, R. K., Sajjanar, B., Khan, R. I. N., Praharaj, M. R., Malla, W. A., Kumar, D., Dev, K., Barkathullah, N., Bharali, K., Dubey, A., Lalita, D., Zafir, I., Mishra, B. P., & Mishra, B. (2021). Genome-wide expression analysis reveal host genes involved in immediate-early infections of different sheeppox virus strains. *Gene*, 801, 145850. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145850>
58. Spear, P. G., Eisenberg, R. J., & Cohen, G. H. (2000). Three classes of cell surface receptors for alphaherpesvirus entry. *Virology*, 275, 1-8. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0529>
59. Spear, P. G., & Longnecker, R. (2003). Herpesvirus entry: An update. *Journal of Virology*, 77, 10179-10185. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.19.10179-10185.2003>
60. Stonos, N., Wootton, S. K., & Karrow, N. (2014). Immunogenetics of small ruminant lentiviral infections. *Viruses*, 6(8), 3311-3333. <https://doi.org/10.3390/v6083311>
61. Stuetzer, B., & Hartmann, K. (2014). Feline parvovirus infection and associated diseases. *The Veterinary Journal*, 201(2), 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.027>
62. Su, A., Fu, Y., Meens, J., Yang, W., Meng, F., Herrler, G., & Becher, P. (2021). Infection of polarized bovine respiratory epithelial cells by bovine viral diarrhoea virus (BVDV). *Virulence*, 12(1), 177-187. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1854539>
63. Suchowski, M., Eschbaumer, M., Teifke, J. P., & Ulrich, R. (2021). After nasopharyngeal infection, foot-and-mouth disease virus serotype A RNA is shed in bovine milk without associated mastitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(5), 997-1001. <https://doi.org/10.1177/10406387211022467>
64. Sytnyk, V., Leshchyns'ka, I., & Schachner, M. (2017). Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily regulate synapse formation, maintenance, and function. *Trends in Neurosciences*, 40(5), 295-308. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.03.003>
65. Tatsuo, H., Ono, N., Tanaka, K., & Yanagi, Y. (2000). SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*, 406, 893-897. <https://doi.org/10.1038/35022579>
66. Tiwari, V., Clement, C., Xu, D., Valyi-Nagy, T., Yue, B. Y., Liu, J., & Shukla, D. (2006). Role for 3-O-sulfated heparan sulfate as the receptor for herpes simplex virus type 1 entry into primary human corneal fibroblasts. *Journal of Virology*, 80, 8970-8980. <https://doi.org/10.1128/JVI.00296-06>
67. Tuthill, T. J., Rowlands, D. J., & Killington, R. A. (2007). Picornavirus entry. *Future Virology*, 2(4), 343-351. <https://doi.org/10.2217/17460794.2.4.343>
68. Veillette, A., & Latour, S. (2003). The SLAM family of immune-cell receptors. *Current Opinion in Immunology*, 15, 277-285. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(03\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(03)00041-4)
69. Villa, T. G., Feijoo-Siota, L., Rama, J. L. R., & Ageitos, J. M. (2017). Antivirals against animal viruses. *Biochemical Pharmacology*, 133, 97-116. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.029>
70. Wang, J., Wang, Z., Liu, R., Shuai, L., Wang, X., Luo, J., Wang, C., Chen, W., Wang, X., Ge, J., He, X., Wen, Z., & Bu, Z. (2018). Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus. *PLoS Pathogens*, 14(7), e1007189. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007189>
71. Wasik, B. R., Barnard, K. N., & Parrish, C. R. (2016). Effects of sialic acid modifications on virus binding and infection. *Trends in Microbiology*, 24 (12), 991-1001. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.07.005>
72. Wu, W., & Roy, P. (2021). Sialic acid binding sites in VP2 of bluetongue virus and their use during virus entry. *Journal of Virology*, JVI-01677. <https://doi.org/10.1128/JVI.01677-21>
73. Zell, R. (2018). Picornaviridae-the ever-growing virus family. *Archives of Virology*, 163(2), 299-317. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3614-8>
74. Zeltina, A., Bowden, T. A., & Lee, B. (2016). Emerging paramyxoviruses: receptor tropism and zoonotic potential. *PLoS Pathogens*, 12(2), e1005390. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005390>
75. Zhang, N., Kisiswa, L., Ramanujan, A., Li, Z., Sim, E. W., Tian, X., Yuan, W., Ibáñez, C. F., & Lin, Z. (2021). Structural basis of NF- κ B signaling by the p75 neurotrophin receptor interaction with adaptor protein TRADD through their respective death domains. *Journal of Biological Chemistry*, 297(2), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100916>