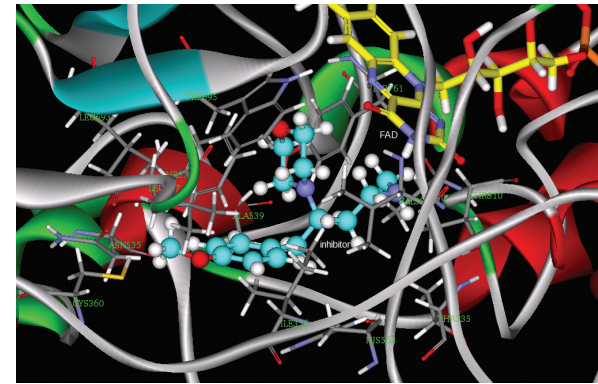
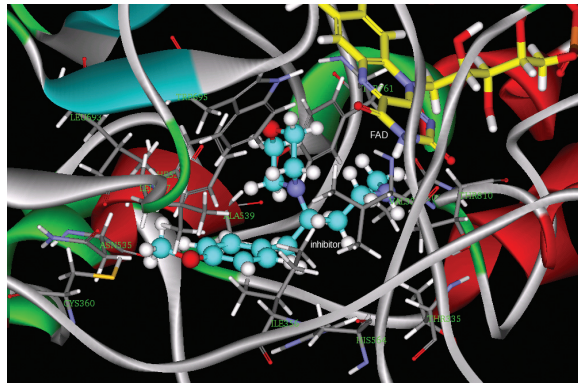
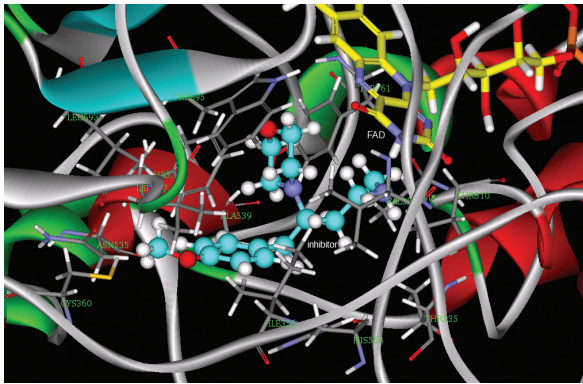


AIDS ve HIV kelimeleri hayatımıza gireli tam 30 yıl oldu. AIDS'e yol açan HIV çok sinsi bir virüs. Hücreye girer, kendi genomunun bir kopyasını yapar. Sonra bunu ev sahibi hücrenin genomuna bitişirir. Entegre edilmiş DNA hemen birçok virüs oluşturur ya da kendi açısından çoğalmak için en uygun zamanı aylarca bekleyebilir. HIV ile savaşmanın zorluklarından biri bu olsa da, virüse karşı ilaç geliştirmek yine de mümkün.



HIV VIRÜSÜNE İLAÇ GELİŞTİRİLEBİLİR

Prof. Dr. Kemal YELEKÇİ

Khas öğretim üyesi

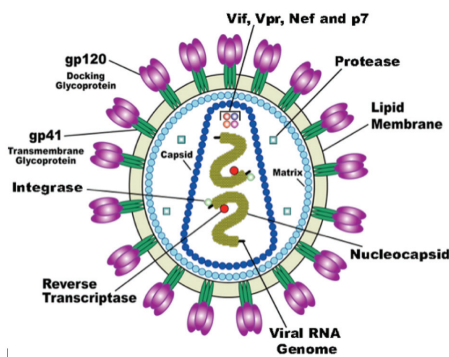
İlk olarak 1981 yılında A.B.D.'de keşfedilen AIDS'e (Acquired Immuno Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Sistemi Sendromu) neden olan HIV (Human Immunodeficiency Virüs-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) insan vücudunu mikroplardan koruyan bağışıklık sistemine zarar verir, mikroplar daha kolay hastalığa neden olur.

Virüsler dünyadaki en küçük (1-2 mikron) varlıklardır ve canlı olup olmadıkları tartışmalıdır. Kendi başlarına çoğalamazlar ve her virüsün kendisine seçtiği bir ev sahibi vardır. Virüsler, konuk oldukları ev sahibi hücrenin malzemelerini ve enerjisini kullanarak çoğalırlar.

Bu çoğalma sırasında ev sahibine iyi davranmazlar ve sonuçta ev sahibi yorgun düşüp ölür. Hücreye giren bir virüs kısa sürede binlerce sayıya ulaşarak etrafta yeni ev sahipleri ararlar. İşin daha da kötüsü bu işi yaparlarken, uzun süreli bir yaklaşım sergilerler. Kendilerine en uygun zamanı ve ev sahibinin en zayıf olduğu anı hissederler.

Özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) gibi retrovirüsler (DNA yerine RNA bulduranlar) çok sinsi dirler.

Hücreye girerler, kendi genomunun bir kopyasını yaparlar. Sonra bunu ev sahibi hücrenin genomuna bitiş tirirler. Entegre edilmiş DNA hemen birçok virüs oluşturur ya da kendi açısından çoğalmak için en uygun zamanı aylarca bekleyebilir. HIV ile savaşmanın zorluklarından biri de budur.



Şekil 1. HIV virüsünün görünüşü. (NIH: National Institute of Health-US Federal Government'in halk domaininden alınmıştır.)

HIV'in Şekil 1'deki görünüşüne aldanmayın! Büyüklerimizin söylediği bir söz vardır; "Zehiri size altın tabakta sunarlar" diye. Vücudumuza giren HIV virüsü de T-lenfosit dediğimiz, bizi diğer mikroplara karşı koruyan kan hücrelerimizi ev sahibi olarak hedefler. Savunmasız kalan bünye diğer fırsatçı mikropların istilasına uğrar. T- hücrelerimize giren virüs, korku filmlerine benzeyen bir strateji ile kendini çoğaltır.

HIV ÇOK AŞAMALI ÇOĞALIR

HIV çoğalması çok aşamalı bir süreçtir. Her adım başarılı bir replikasyon için gereklidir ve bu yüzden anti-retroviral ilaçların potansiyel hedefidir. Vücuda giren HIV virüsü önce CD4-pozitif-T lenfosit gibi uygun bir konakçı hücre arar. Virüs hücreye girmek için hücre yüzeyinde belirli alıcıları arar, bunlar anahtar kilit gibidir, rastgele bir yerden hücreye giremezler. Bunlar T-lenfosit hücresi dış yüzeyinde bulunan CD4 alıcıları ve yardımcı alıcılarıdır: CCR5 veya CXCR4 gibi.

Bu alıcılar, viral zarfa gömülü olan protein kompleksleri ile etkileşir. Bu kompleksler 2 glikoproteinden ve hücre yüzeyi GP120 ve hücre membranı GP41'den oluşur (şekilde gösterildiği gibi). HIV hedef hücreye ulaştığında GP120, CD4 alıcısına bağlanır. Bu süreç 'attachment' olarak adlandırılır. Bu, sonraki yardımcı alıcı bağlanmalarını teşvik eder.

İkincil alıcıların bağlanması GP120'de şekilsel değişimle sonuçlanır. Bu GP41 açılmasına ve hidrofobik uçlarını hücre membranına sokmasına izin verir. Sonra, GP41 kendi üzerine geri katlanır, virüsü hücreye çeker ve membranlarının birleşmesini kolaylaştırır.

Viral nükleokapsid konakçı hücreye girer ve parçalanıp açılarak 2 viral RNA dizisi ve 3 temel replikasyon enzimini bırakır: Integraz, proteaz ve ters transkriptaz. Ters transcriptaz viral RNA'nın ters transkripsiyonuna başlar. 2 katalitik kümesi vardır. Ribonükleaz H aktif alanı ve polimeraz aktif alanı. Burada tek dizili viral RNA RNA-DNA çift sarmalına kopyalanır. Ribonükleaz H RNA'yı parçalar. Sonra polimeraz kalan DNA dizisini bir DNA çift sarmalına tamamlar. Şimdi integraz harekete geçer. DNA'nın bir dinükleotidini her iki 3 ucundan 2 yapışkan uç oluşturarak keser. Integraz sonra DNA'yı hücre çekirdeğine taşır ve konukçu (misafir) hücre genomuna integrasyonunu kolaylaştırır.

Konukçu hücre genomu artık HIV'nin genetik bilgisini taşımaktadır. Hücre aktivasyonu pro-viral DNA'nın mesajcı RNA'ya kodlanmasına sebep olur. Viral mesajcı RNA, yeni virüslerin sentezleneceği yapı taşlarının bulunduğu sitoplazmaya geçer. Bazıları viral proteaz tarafından işlenmelidir. Proteaz uzun proteinleri küçük kor proteinlere keser. Bu adım bulaşıcı bir virüs yaratmak için can alıcıdır.

2 viral RNA dizisi ve replikasyon enzimleri daha sonra birleşir ve kor proteinler onların etrafında dizilerek kapsidi oluştururlar. Bu olgunlaşmamış viral parçacıklar, konukçu aviral proteinlerden yeni bir zarf edinerek hücreyi terk eder. Virüs olgunlaşır ve başka hücrelere bulaşmak için hazır hale gelir. HIV konakçı bağışıklık hücrelerini yok ederek günde milyarlarca kez kopyalanır ve er geç hastalığın ilerlemesine neden olur.

HIV'İN GÖRÜNÜŞÜNE ALDANMAYINI! BÜYÜKLERİMİZİN SÖYLEĞİĞİ BİR SÖZ VARDIR “ZEHİRİ SİZE ALTIN TABAKTA SUNARLAR” DİYE. VÜCUDUMUZA GİREN HIV VİRÜSÜ DE T-LENFOSİT DEDIĞİMİZ, BİZİ DİĞER MİKROPLARA KARŞI KORUYAN KAN HÜCRELERİMİZİ EV SAHİBİ OLARAK HEDEFLER. SAVUNMASIZ KALAN BÜNYE DİĞER FIRSATÇI MİKROPLARIN İSTİLASINA UĞRAR. T- HÜCRELERİMİZE GİREN VİRÜS KORKU FİLMİLERİNE BENZEYEN BİR STRATEJİ İLE KENDİNİ ÇOĞALTIR.

HIV'İN İLACINI GELİŞTİRMEK MÜMKÜN

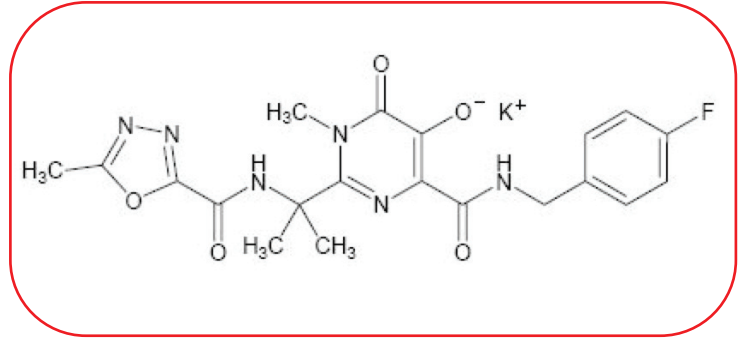
Viral replikasyonun önemli adımlarına müdahale eden ilaçlar bu ölümcül işleyişi durdurabilir:

- Virüsün ev sahibi hücreye bağlanma ve hücre içerisine girme işlemi dışarıdan verilen bir ilaçla engellenebilir.
- Virüsün taşıdığı ve bizim hücremizde bulunmayan Ters transcriptazın enzim faaliyeti dışarıdan verilen ilaçlarla durdurularak virüsün çoğalması engellenebilir. Bu konuda çok başarılı araştırmalar yapılmıştır ve bulunan ilaçlar klinik olarak kullanılmaktadır.
- Virüsün proteaz enziminin inhibisyonu sağlanarak ilerleme durdurulabilir. Proteaz enzim inhibitörleri ilk yapılan anti-hiv virüsü ilaçlardır.
- Virüsün integraz enzim faaliyeti bloke edilebilir. Bu konuda çok başarılı integraz enzim inhibitörleri geliştirilmiştir.

Viral çoğalmada her bloklayıcı HIV hastalığının daha iyi kontrolü doğrultusunda bir adımdır.

DNA'SINI DNA'MIZA BİTİŐTİRİR

HIV virüsünün birlikte getirdiğı enzimlerden biri de kendi DNA'sını bizim DNA'mıza bitiőtirdiğı integraz enzimidir. Araştırmacılar integraz enziminin mekanizmasını öğrenmek için yıllardır çalışıyorlar. Sonuçta bu çalışmalar şu anda integraz enziminin faaliyetlerini durduran ve klinik olarak da kullanılan 'raltegravir' (Şekil 2) adlı ilacın geliştirilmesini sağlamıştır. Raltegravir integraz enzimi faaliyetlerini durdurmak için bilgisayar ortamında, moleküler modelleme programları kullanılarak, geliştirilen ilaçlardan biridir.



Şekil 2. Raltegravir

Son yıllarda geliştirilen bilgisayar programları, artan hız ve kapasiteleri ve de ilaçların bünyemizde bağlandıkları 'hedeler'in (sayıları binlerce olan enzimler, reseptörler) moleküler yapılarının X-ışını tekniğı ile belirlenmesi ilaç tasarımında yeni bir çığır açmıştır. Henüz ilaç sentezlenmeden ilacın bağlanabileceğı hedefin üçlü boyuttaki yapısı bilgisayarlara aktararak on binlerce ilaç adayı sanal ortamda test edilebilmektedir.

Bu şekilde belirlenen ilaç adayları laboratuvarında sentezi yapılarak deniyor. Bu, bize hem zamandan hem de paradan olağanüstü bir tasarruf sağlamaktadır. Genellikle aranan cevap binlerce olasılık arasında gizlidir. Kadir Has Üniversitesi'nde açılmış bulunan 'Hesaplamalı Biyoloji ve Biyoinformatik' yüksek lisans programının misyonu da insan sağlığını tehdit eden bu hastalıklara daha kısa sürede ve daha az maliyetli ilaçlar tasarlamaktır.