



“H” ? “N” ?

Domuz Gribi: H1N1

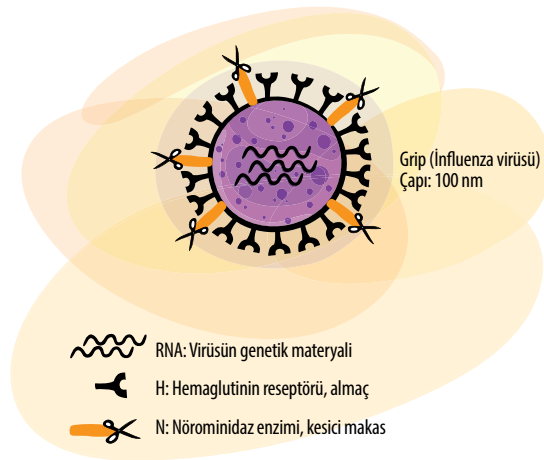
Kış aylarında gazetelerde sık sık karşılaştığımız terimler: H1N1, H2N2 veya H5N3... Sağlık Bakanını 2014 Ocak ayında, 2013'ün Eylül ayından bugüne kadar ülkemizde 1 milyon kadar kişinin gribe yakalandığını, geçen yıl Eylül ve Mayıs ayları arasında gribe yakalanan vatandaşların sayısının ise 6-7 milyon olduğunu açıkladı. Grip, hem iş gücü kaybına neden oluyor hem de ilaç masrafları yüzünden ülkelere milyonlarca dolarlık yük getiriyor. Örneğin 2009-2010 yıllarında Güney Kore'deki grip salgınının ülke ekonomisine 1,5 milyar dolar yük getirdiği açıklandı. Salgın döneminde 5 milyona yakın kişinin hastanelere akın ettiği, 266 kişinin öldüğü açıklandı. 1918 grip salgınında (İspanyol gribi) 20 milyondan fazla kişi hayatını kaybetmişti.

Virüsün H1N1, H3N2 (Hong Kong gribi), H2N2 (Asya gribi) ve H5N1 (kuş gribi) gibi çeşitli alt tipleri var. H hemaglutinin, N de nöraminidaz enzim alt formlarını ifade ediyor. 18 ayrı H, 9 ayrı N alt tipi olduğu biliniyor. Bu 18 ve 9 tipin kombinasyonları ile virüs her sene kendini farklı bir forma sokabiliyor. Yapılan aşuların etkisiz olması da buradan kaynaklanıyor. Mesela siz H5N5'e karşı aşı yaptırınız. Bir sonraki sene virüs H5N7 olarak karşımıza çıkıyor. Doğal olarak bir önceki yıl kullanılan aşular ertesi yıl işe yaramıyor. Bu durumda virüse direnebilmek çok güçleşiyor. Yüksek mutasyon hızı ve "antijenik değişiklik" mekanizmasıyla virüs, bu kalemin gibi değişebiliyor.

Grip Virüsünün Anatomisi

İnfluenza (grip, flu) virüsü, *Orthomyxoviridae* adlı bir virüs ailesine ait. İnfluenza A, İnfluenza B ve İnfluenza C olmak üzere şu an bilinen 3 türü var. A tipi insanlarda ve hayvanlarda salgınlar yaptığını bildiğimiz tip. B ise genelde sadece küçük alanlarda (il, ilçe veya bölge) etkili bir tip. C ise A ve B'ye göre nadir olarak hastalık yapan bir tür. Grip virüsleri domuzlar, atlar, foklar ve kuşlarda da hastalık yapabilir. Virüslerin sınıflandırılmasında uzun bir isim kullanılır. Örneğin Hong Kong grip virüsünü ele alalım. Bilimsel adı A/Fujian/411/2002 (H3N2). "A" virüsün tipini, "Fujian" coğrafi konumunu, "411" soyunu, "2002" de izole edildiği yılı ifade ediyor. H3N2 ise alt tipi gösteriyor.

Virüs, çapı 100 nanometre olan bir yuvarlak şekilde (bkz. Şekil 1). Yani 1 milimetrelük bir uzunluğa yan yana 10 bin virüs sığabilir. Virüs en dışta lipidlerin (yağ) bulunduğu zar tabakadan, en içerde de RNA'nın yer aldığı çekirdekten oluşur.



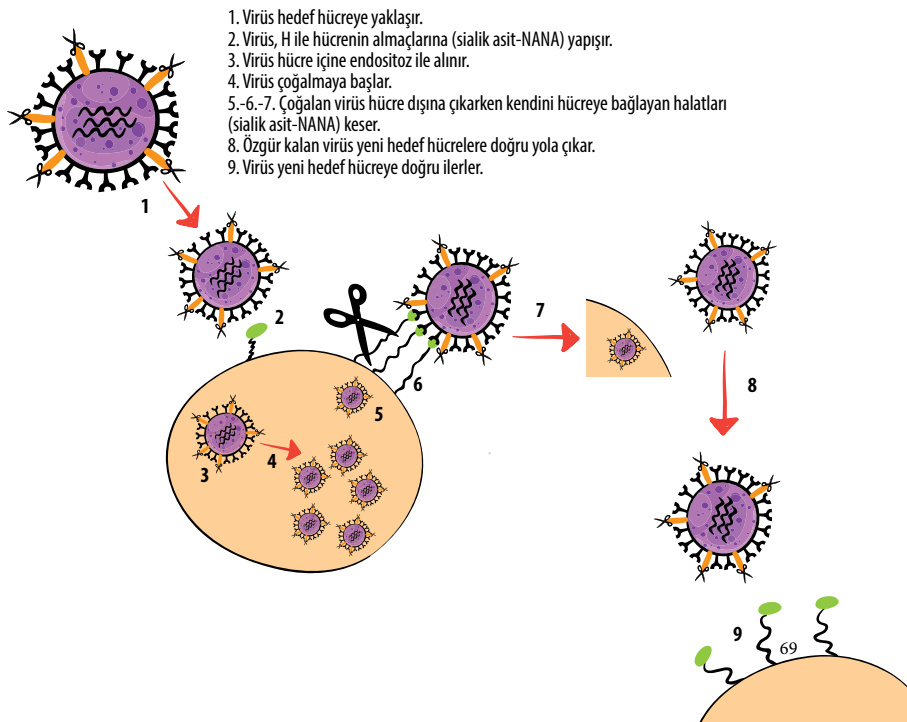
Şekil 1 İnfluenza virüsü

Dıştaki zar tabakasında iki çıkıntı dikkat çeker. Şeker ve proteinlerden (glikoprotein) oluşan bu çıkıntılar hemaglutinin (H) ve nörominidazdır (N). Virüsün yüzeyinde bulunan çıkıntıların %80'ini H, %20'sini N oluşturur. Üçüncü sırada virüs zarındaki M2 adı verilen iyon kanalları yer alır.

H

H'nin ne anlama geldiğini biraz açalım. İlk kez kırmızı kan hücrelerinin (alyuvar, eritrosit) bir araya gelerek yığılmasını sağlayan 13 nanometrelük bir protein olarak bulundu. Hemaglutinin 1800'lü yıllardan beri biliniyordu. 1888 yılında bitkilerde bulundu ve "seçen" anlamına gelen "lectin" ismi verildi. 1918 grip salgınında ölen bir kişiden alınıp saklanan dokulardan 2004 yılında H1'in yapısı ortaya çıkarıldı. Bu protein kabakulak ve kızamık gibi virüslerde de bulunuyor. Görevi ise virüsün hasta edeceği hücreyi tanıması ve ona yapışması. Geminin çapa atması gibi, virüs de H yardımıyla hedef hücrenin yüzeyindeki sialik asit içeren yapılara bağlanıyor (bkz. Şekil 2).

Şekil 2 İnfluenza virüsü nasıl çalışıyor



N

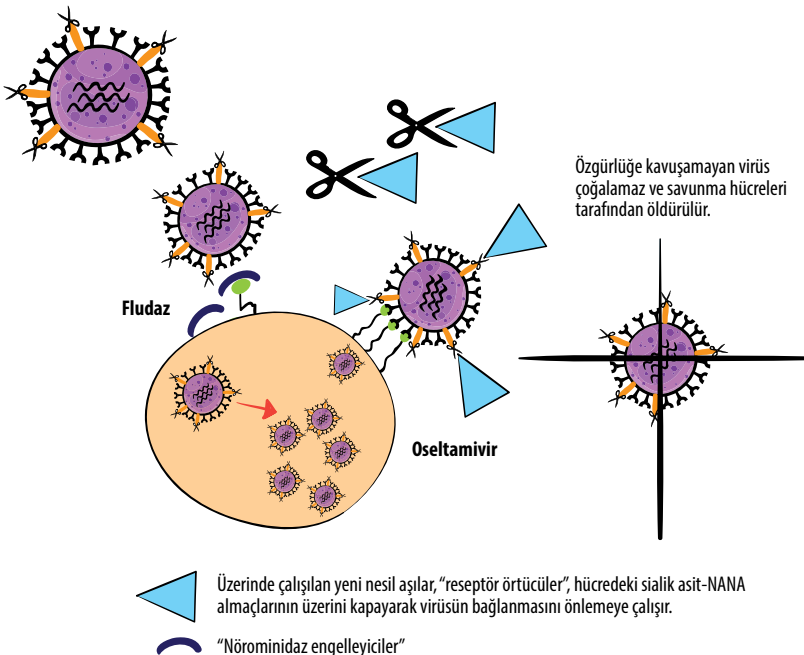


Nöraminidaz (N) parçalayıcı bir enzim. Parçalayıcı enzimlere genel olarak hidrolazlar denir (bkz. Demircan, K., “İçimizdeki Makaslar”, *Bilim ve Teknik*, Eylül 2013). Nöraminidazın adı 1941 yılında bulunan nöraminik asitten (NA) geliyor. İnsandaki grip virüslerinde N enzimi bulunuyor. Virüslerdeki N’ye viral nörominidazlar deniyor. İnsan hücrelerinde de N bulunabiliyor. Viral nörominidazlar 9 karbonlu bir şeker olan nörominik asiti parçalıyor.

NA ise insanda saf halde değil de, daha çok kimyasal olarak işlenmiş bir glikoprotein olan N-asetil nörominik asit (NANA) şeklinde bulunuyor. Virüsdeki hemaglutinin, hedef hücredeki NANA’yı hedef alır. NANA’nın uçlarında sialik asit bulunur. Sialik asit, hücre zarında reseptör görevi yapan şeker molekülleridir; evlerimizdeki antenler gibi, hücreye gelen uyarıları alan ve hücrelerin bağlanmasını sağlayan almaçlar. NANA, sahildeki dubalara benzer. Yaklaşan gemiyi influenza virüsüne benzetirsek NANA da gemiyi sahile bağlayan halat veya dubadır. Yani virüs NANA’ya yapışır ve hücreye tutunur, endositoz ile virüs hücre içine alınır (bkz. Şekil 2). Halatı ve dubaları ortadan kaldırırsak virüsün hücreyle bağı kesilir. NANA, memeliler ve bakterilerde bulunan bir sialik asit türevidir. Sialik asit ise bakterilerde, mayalarda, mantarlarda, bitkilerde ve insanlarda bulunur.

N aynı zamanda virüsün kendi çoğalması için gerekli bir enzim. Virüs, içine girdiği hücrede çoğaldıktan sonra hücre dışına çıkmak için hücreyi bu enzim ile parçalar ve komşu hücrelere, yani yeni hedeflere doğru koşar. Aslında N burada çok ilginç çalışır.

Şekil 3 İlaçlar influenza virüsünü nasıl öldürüyor



Hasta ettiği hücreyi parçalayıp dışarı çıkarken ayak bağı olmasın diye H’nin ucunda bulunan sialik asitleri, yani NANA’yı keser. Böylece virüs-hücre iletişimi sonlanır ve virüs serbest kalarak yeni hücrelere gider (bkz. Şekil 2).

Grip Aşları

Güncel aşılarda (nörominidaz engelleyiciler) N’nin NANA’yı parçalamasını engeller. Tablet halinde alınan veya burna çekilen grip aşları işte bu nöraminidaz enzimini engelleyerek virüsün çoğalmasını önler. Nörominidaz engelleyici aşılarda virüsü öldürmez sadece sersemletir ve üreme hızını azaltır, bağışıklık sistemi de sersemlemiş virüsü kolayca yener (bkz. Şekil 3). Son yıllarda geliştirilmeye çalışılan fludaz ilacı ise virüsün hücreye bağlanmasını engellemeye çalışır. İlk üretilen anti-viral ilaçlar virüs zarının pH oranını sağlamakla görevli olan M2 proton iyon kanallarını hedef almıştır. Bu oran bozulunca virüsün çoğalma döngüsünün bozulacağı düşünülmüş ancak virüs bundan etkilenmemiştir (bkz. Şekil 3).



Virüsler tüm güçleriyle nesillerini devam ettirmek ve üremek için insan hücrelerine girmeye çalışıyor. Bilim adamları da sağlığı korumak için virüsün silahlarına karşı aşı ve ilaçlar geliştiriyor. Ancak bugünkü bilgilerimize ve tarihsel sürece baktığımızda bu savaşın bir galibi olmayacak gibi görünüyor. Bazen virüsler, bazen de insanlar bu savaşı geçici olarak kazanacak.

Çizimler: Rabia Alabay

Kaynaklar

- Palmer, R., “Lines of defence”, *Nature*, Cilt 480, s. 9-10, 8 Aralık 2011.
- <http://www.chemistrymatters.ca/?p=773>
- Suh, M., “Socioeconomic burden of influenza in the Republic of Korea, 2007-2010”, *PlosOne*, Cilt 8, Sayı 12, e84121, 2013.
- Wilson, I., “Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus”, *Science*, Cilt 303, Sayı 5665, s. 1866-1870, 2004.