

ANTI-KORLARIN KİMYASI

Antikorların Kimyası

Gaye Ezgi Yılmaz ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Elli yıl önce Gerald M. Edelman ve Rodney R. Porter, "antikorların kimyasal yapısıyla ilgili keşiflerinden dolayı" Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Antikorlar, B lenfositleri olarak bilinen bir tür beyaz kan hücresi tarafından üretilen proteinlerdir. Bir antikor, bir antijenle veya yabancı bir maddeyle karşılaştığında, bir anahtarın bir kilide uyması gibi antijene spesifik olarak bağlanır. Antijen daha sonra T lenfositleri tarafından nötralize edilirken, B lenfositleri, belirli bir antikor olan monoklonal antikorlardan daha fazlasını üreten önemli miktarlarda büyük plazma hücrelerinin klonlarını oluşturur.

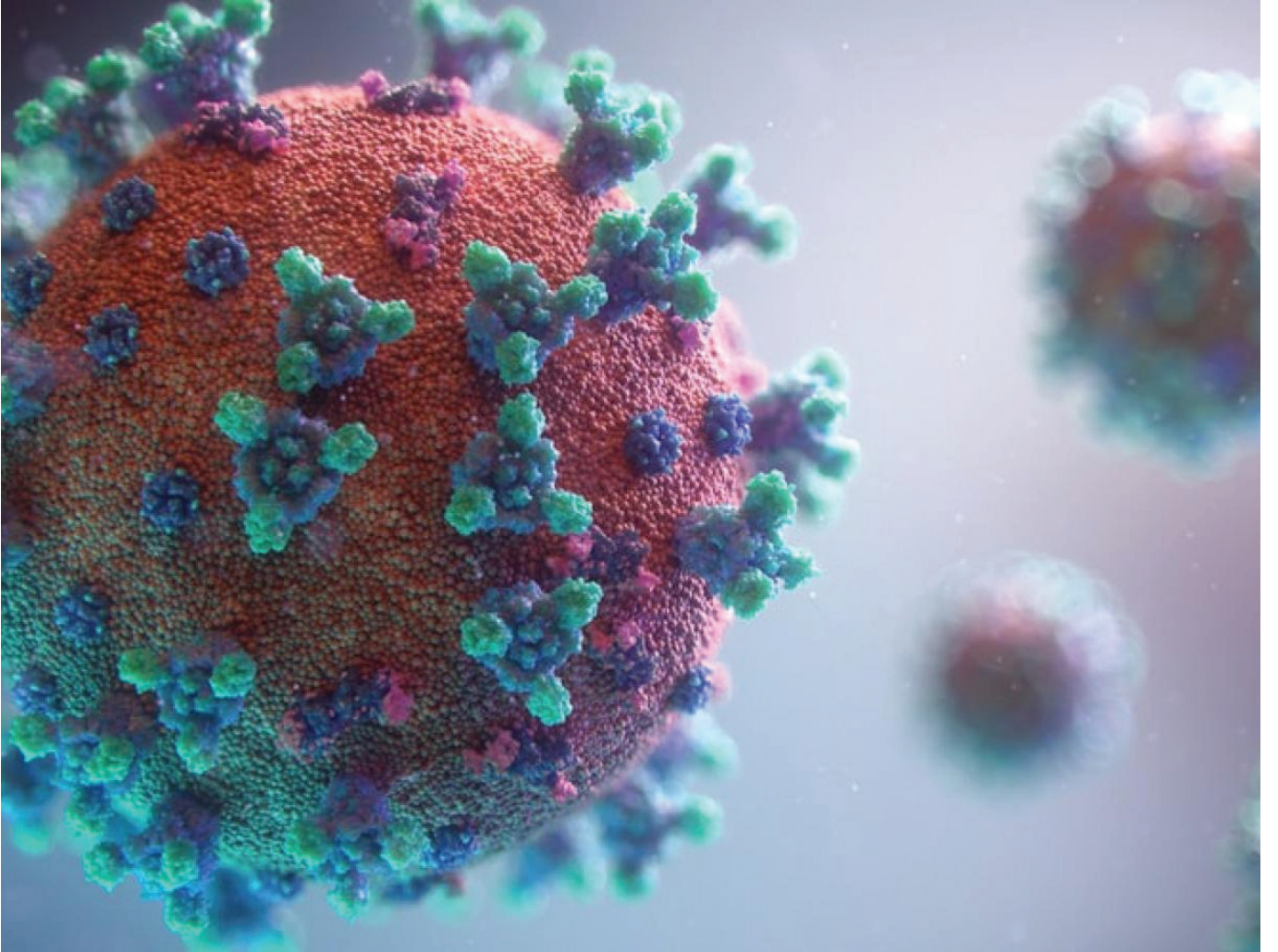
Hem Edelman hem de Porter, 1950'lerin sonunda bağımsız olarak antikorların yapısını deşifre etmek için çalışmaya başladılar. Bu noktaya kadar, bağışıklık sistemimizin her bir antijen için nasıl antikor ürettiği ve bir bağışıklık tepkisinin spesifik olarak nasıl tetiklendiği anlaşılmadı.



Moleküller Devler

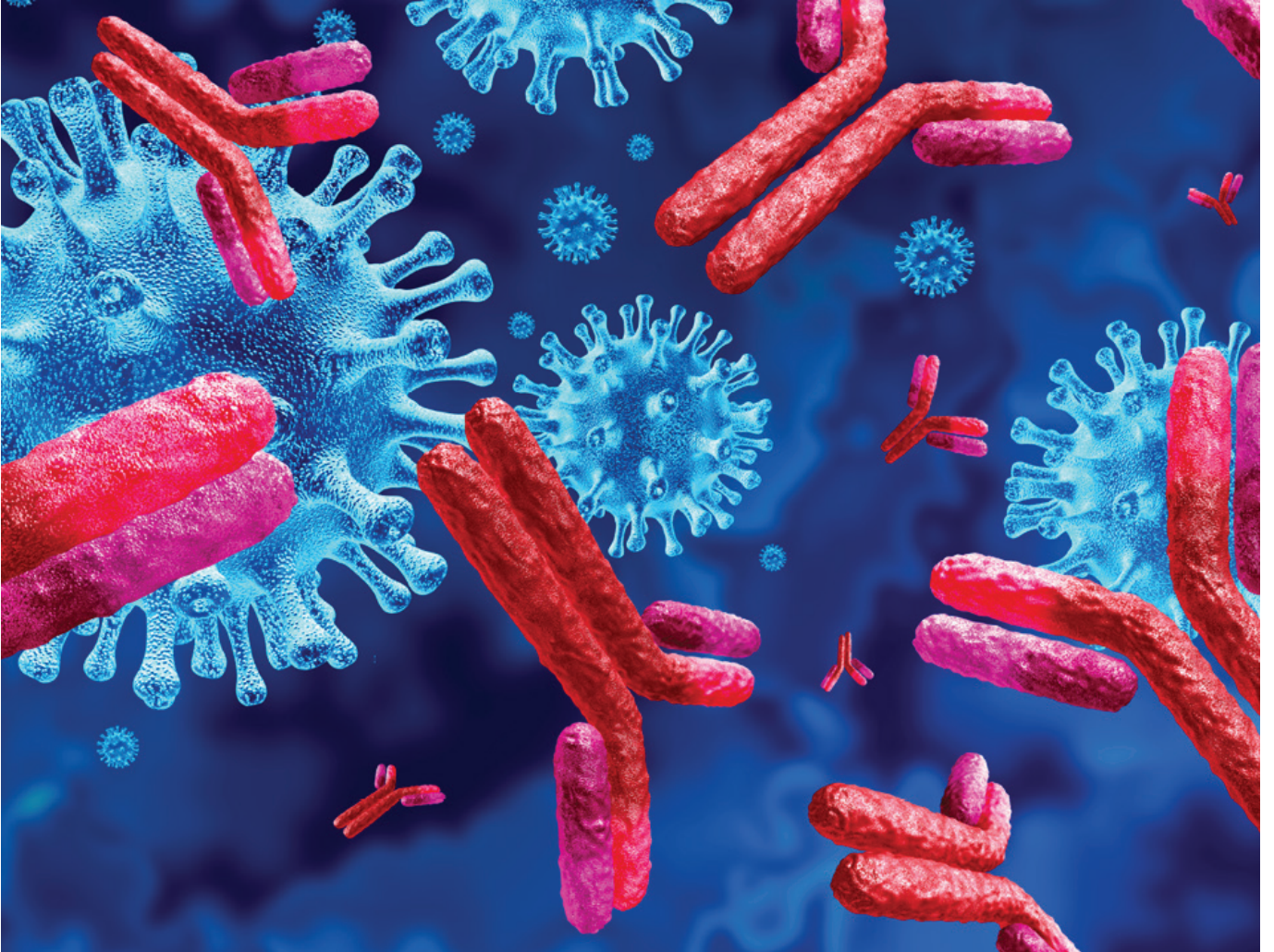
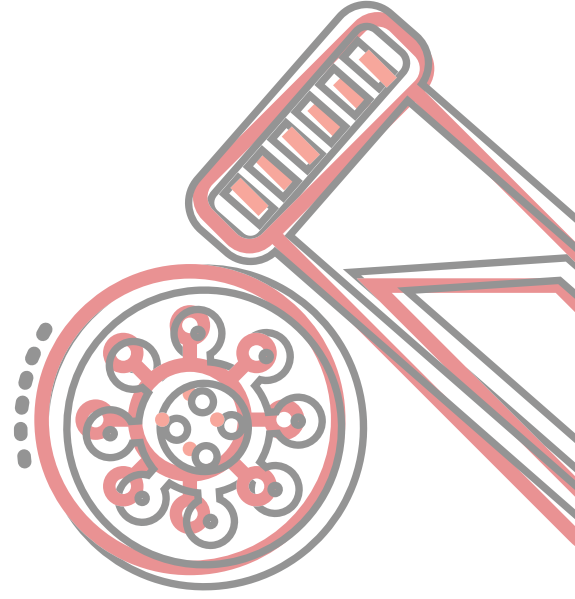
Karmaşık organik moleküllerin yapısını çözmek o günlerde sıcak bir konuydu. Francis Crick, James Watson ve Maurice Wilkins, nükleik asitlerin moleküler yapısının gizemini çözdükleri için 1962'de Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldılar. Aynı yıl, Max Perutz ve John Kendrew, büyük küresel proteinler, hemoglobin ve miyoglobin üzerinde çalıştıkları için Nobel Kimya Ödülü'nü paylaştılar. Bundan dört yıl önce ise, Frederick Sanger, proteinlerin, özellikle de insülinin yapısı üzerine, kimya alanında ilk Nobel Ödülü'nü kazandı.

Moleküler biyologlar ve kimyagerler, yapıları gün ışığına çıkarmanın yeni keşiflere yol açacağını umuyorlardı ve haklı olarak öyleydi. Ancak bu moleküler bileşikler tanımlamak yıllar aldı. Bu tür çalışmalara uygulanabilecek; elektroforez, kromatografi ve X-ışını kristalografisi gibi sınırlı sayıda laboratuvar yöntemi vardı. Ayrıca bileşiklerin boyutları büyüktü ve (örneğin, hemoglobin 10.000 atomdan oluşur) bu nedenle moleküler zincirlerin birbirine göre nasıl bir araya geldiğini anlamak çok zordu.



Bir Molekül Oluşturmak

Antikorlar çok büyük proteinlerdir, bu yüzden hem Edelman hem de Porter onları parçalamanın yollarını bulmuşlardır. Porter, immüoglobulin G (veya IgG) olarak bilinen antikoru parçalara ayırmak için protein parçalayıcı papain enzimini kullandı. Edelman'ın, molekülün belirli polipeptit zincirlerini köprüler gibi birbirine bağlayan kükürt bağlarını kırmak için çözücüler kullanma tekniği de aynı derecede başarılıydı. Antikorların ikisi hafif, ikisi ağır olmak üzere dört polipeptit zincirinden oluştuğu bulundu. Birlikte karakteristik Y şeklini oluştururlar, Y'nin "gövdesi" sabit elementtir ve iki kol antijen bağlama bölgelerini oluşturur.





Özel Yapımlı Monoklonal Antikorlar

Edelman, 1972'de verdiği Nobel konferansının girişinde, "Aslında birçok immünolog, (...) immünolojinin biyoloji ve tıbbın diğer dalları üzerinde büyük bir etkisi olacağına inanıyor." dedi. Sadece üç yıl sonra, Georges Köhler ve César Milstein, antikor üreten B lenfositlerini tümör hücrelerine bağlayarak büyük miktarlarda spesifik monoklonal antikorlar yapmanın bir yolunu buldular. Bu yöntem, B lenfositlerinin tıpkı bir tümör hücresi gibi bölünmeye devam etmesini sağlar ve antikorlar laboratuvar koşullarında üretilebilir. Köhler ve Milstein, Niels Jerne ile birlikte 1984 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü.

O zamandan beri, monoklonal antikorlar immünoloji ve tıbbi dönüştü. Bu yapılar, otoimmün hastalıklar, HIV, birçok kanser türü ve son zamanlarda COVID-19 gibi çok sayıda hastalığın teşhisi için analitik testlerde kullanıldılar. Terapinin güzelliği, bu tasarlanmış antikorların bağışıklık sisteminin belirli bir hedef antijene saldırmasına yardımcı olmasıdır. Monoklonal antikor tedavileri ile iyileşen hasta sayısı artmaya devam ediyor.

