

Örümcek Benzeri Mitokondriyal Yapı

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi



Bilim insanları, nörodejenerasyon hastalıklar gibi yaşa bağlı sağlık problemlerinde rol oynayan benzersiz bir moleküler yapı keşfetti. Genellikle “hücresin güç merkezleri” olarak adlandırılan mitokondriler sağlığımızı korumak için de kritik öneme sahip. Mitokondriyal stres, nörodejenerasyon da dâhil olmak üzere yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkili. Ancak bu mitokondriyal stres sinyalinin arkasındaki moleküler mekanizmalar bugüne kadar sınırlı bir şekilde anlaşılmıştı. Yakın zamanlarda Scripps Araştırma Enstitüsünden araştırmacıların yaptığı bir çalışma, bu süreçteki önemli bir adımı ortaya çıkardı.

“Entegre stres tepkisi” olarak adlandırılan süreç, hücrelerimizin sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar. *Nature Structural & Molecular Biology* dergisinde yayımlanan çalışmada, hücrelerin entegre stres tepkisini etkinleştirmek için mitokondriyal bir protein yapısının neden gerekli olduğu gösterildi. Araştırmacılar, DELE1 adı verilen bir proteinden oluşan bu mitokondriyal yapının, gelecekte yaşa bağlı hastalıklar için tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceğini umut ediyor. Scripps Araştırma Enstitüsünde, Gabriel Lander’in laboratuvarında doktora sonrası araştırmacı olan Jie Yang da bu sinyal mekanizmasının moleküler ayrıntılarını anlamayı; nörodejeneratif hastalıklar, kanser, kalp hastalığı gibi bir dizi hastalık için potansiyel tedaviler geliştirmelerine yardımcı olacağını düşünüyor.

Hücrenin işlevini ve sağlığını korumak için mitokondrinin viral enfeksiyonlar ve demir eksikliği gibi stres faktörlerini sürekli olarak algılaması ve bunlara yanıt vermesi gerekiyor. Ancak insanlar yaşlandıkça mitokondrinin bunu yapma yeteneği de azalıyor. Scripps Araştırma Enstitüsünde, Luke Wiseman’ın laboratuvarında yüksek lisans öğrencisi olan Kelsey Baron, vücudumuzun diğer parçaları gibi mitokondrinin de yaşlandığını, biraz daha az üretken hâle geldiğini ve mitokondriyal üretkenlikteki bu kayıp sonucunda hücrelerin farklı stres faktörleriyle savaşmak için yeterli enerjiye sahip olmadığını belirtiyor. Birçok bilim insanı da bunun nörodejenerasyon problemlerin önemli bir tetikleyicisi olduğuna inanıyor.

Mitokondrinin stresle başa çıkma yöntemlerinden biri entegre stres tepkisini etkinleştirmek. Önceki çalışmalar DELE1 proteininin entegre stres tepkisinin etkinleştirilmesinde rol oynadığını göstermiş ancak şimdiye kadar proteinin moleküler yapısı hakkında net bilgiler edinilememiştir.

Kaynak

Yang, Jie ve ark., “DELE1 oligomerization promotes integrated stress response activation”, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41594-023-01061-0>

DELE1’in yapısının anlaşılması, mitokondriyal stresle ilişkili hastalıkların tedavi edilmesine yönelik önemli bir adım olarak değerlendiriliyor. Araştırmacılar, entegre stres tepkisinin etkinleştirilmesinde aktif olarak yer aldığı bilinen DELE1’in bir parçasına (C terminali) odaklandılar. Bu parçayı izole ettiklerinde, beklenenden çok daha ağır olduğunu görünce şaşırdılar. Bu da protein parçasının birden fazla kopyasının birbirine bağlandığını düşündürdü. Ekip, elektron mikroskobu kullanarak bu protein kompleksinin (oligomerin) sekiz özdeş parçadan oluşan simetrik bir silindir, başka bir deyişle bir oktamer olduğunu belirledi. Scripps Araştırma Enstitüsü Bütünsel Yapısal ve Hesaplama Biyoloji Bölümünden Prof. Gabriel Lander, böyle bir oligomerik yapı ile karşılaşmayı beklemediklerini belirtiyor. Araştırmacılar oktamerin 12.000’den fazla elektron mikroskobu görüntüsünü aldılar ve ardından üç boyutlu bir yapısal model üretmek için algoritmalar kullandılar. Daha sonra, yapının içindeki farklı amino asitlerin (proteinlerin yapı taşları) konumlarına bakarak, hangi amino asitlerin oktamerin bağlanmasında ve birleştirilmesinde rol oynadığını belirlediler.

DELE1’in bu oligomer yapısının entegre stres tepkisini aktive etmek için gerekli olup olmadığını test etmek adına daha sonra DELE1’in birbirine bağlanma yeteneğini bozacak bazı anahtar amino asitlere mutasyonlar eklediler. DELE1’in mutasyonları taşıyan ve oligomer yapıda olmayan versiyonunu içeren hücreleri kültür ortamına aldıklarında, hücrelerin entegre stres tepkisini aktive edemediğini gördüler. Buradan da oligomer yapının bu stres sinyal yolunu aktive etmek için kritik öneme sahip olduğu sonucuna vardılar. Araştırmacılar, bir sonraki adımın bu mekanizmayı özellikle farklı hastalık ve bozukluklara müdahale etmek için kullanmanın yollarını bulmak olduğunu söylüyor. ■