

## Akuaporinlerin Nobel Öyküsü

# PETER AGRE

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

“Öyle bir şey keşfedelim ki  
insan fizyolojisiyle ilgili olsun ama  
insan patofizyolojisi üzerinde  
bir etki yaratsın istedik.”



**Kimyacı bir babaya, lisede kimyadan kalan oğlunun gelecekte Kimya Nobel Ödülü alacağı söylense inanması güç olabilirdi.**

**Bu 2003 yılında Kimya Nobel Ödülü alan Peter Agre'nin hikâyesi.**

**Orta Doğu Teknik Üniversitesi tarafından planlanan ve organize edilen Nobel Ödüllü bilim insanlarının katılacağı "ODTÜ Rektörlük Ders Serisi" organizasyonlarının ilk konuğu akuaporinlerin (AQP) keşfiyle bilinen Peter Agre idi.**

**Bloomberg'de Halk Sağlığı Fakültesinde profesör olan Peter Agre aynı zamanda John Hopkins, Sıtma Araştırma Enstitüsünün de Müdürü, Ulusal Bilim Akademisi ve Ulusal Tıp Akademisi Üyesi.**

ODTÜ Rektörlük Ders Serisi Nobel Ödülü kazanan çok sayıdaki bilim insanını, akademisyenlerle, araştırmacılarla ve öğrencilerle bir araya getirecek. Gelen bilim insanları sadece üniversiteyi ziyaret etmeyecek aynı zamanda lise öğrencileriyle de bir araya gelme ve konuşma fırsatı yakalayacaklar.



Agre'nin akuaporinleri keşfetmesi biyokimya ve biyoloji alanında tamamen yeni araştırma alanları açan bir başarı.

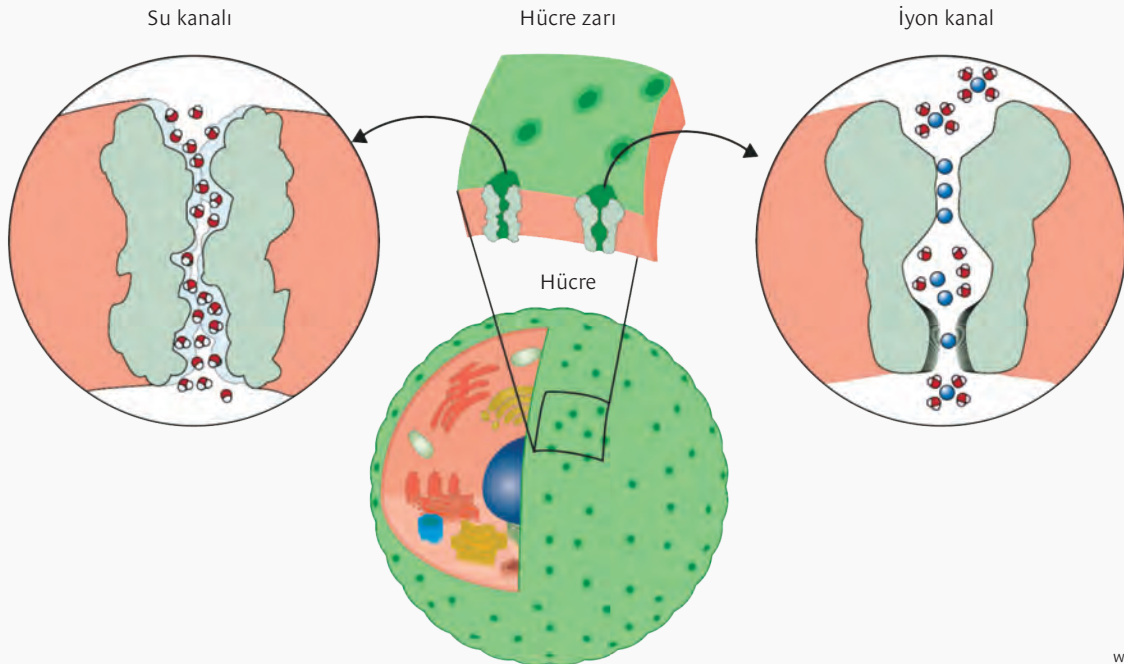
Agre'nin ve MacKinnon'un keşiflerinin tıbbi sonuçları da önemli. İnsan vücudunun su ve iyon kanallarındaki işlev bozukluğu bir çok hastalık ile ilişkilendirilebilir. Diğer yandan kanalların çalışma mekanizması hakkında edinilecek bilgiler sayesinde yeni ve daha etkili ilaçlar geliştirmek de mümkün olabilir.

**1949** yılında Minnesota, Northfield'da doğan Agre, Norveç ve İsveç kökenli anne babanın altı çocuğundan ikincisi. 1970 yılında Minneapolis, Augsburg College, Kimya Bölümünde lisans eğitimini tamamladıktan sonra, biyomedikal alanda yapılan araştırmalardan etkilendiği için girdiği Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1974 yılında mezun oldu. 1975-1978 yılları arasında Case Western Reserve Üniversitesindeki Case Tıp Merkezinde Charles İç Hastalıkları bölümünde klinik eğitimini tamamladı. Aldığı burs ile North Carolina Memorial Hastanesinde hematoloji-onkoloji eğitimi gördü. 1981'de Johns Hopkins Tıp Fakültesine geri döndü ve Vann Bennett'in Hücre Biyolojisi Bölümündeki laboratuvarına katıldı. 1984 yılında Victor A. McKusick liderliğindeki Tıp Fakültesine kabul edildi.

Daha sonra Dan Lane liderliğindeki Biyolojik Kimya Bölümüne katıldı. 1992 yılında profesör oldu ve 2005 yılına kadar Johns Hopkins Üniversitesinde kaldı. Üç yıl kadar Kuzey Carolina, Durham, Duke Üniversitesi Tıp Merkezinin bilim ve teknolojiye sorumlu rektör yardımcılığı görevini sürdürdü. 2008'de Johns Hopkins Bloomberg Halk Sağlığı Okulundaki Johns Hopkins Sıtma Araştırma Enstitüsünü (JHMRI) yönettiği Johns Hopkins'e geri döndü. 2003'te Peter Agre hücre zarlarındaki kanallarla ilgili keşifleriyle Roderick MacKinnon ile Nobel Kimya Ödülü'nü paylaştı. 1998'de Roderick MacKinnon ilk kez iyon kanallarının atomik seviyede nasıl görüldüğünü göstermeyi başarmıştı.

**Bir hücreyi dış dünyadan ve diğer hücrelerden ayıran ve çeşitli kanallar barındıran hücre zarı.**

Bu kanalların çoğu belirli bir iyon veya moleküle özgüdür ve başka molekülün ya da iyonun geçmesine izin vermez. Soldaki su kanalı, sağdaki ise iyon kanalıdır.



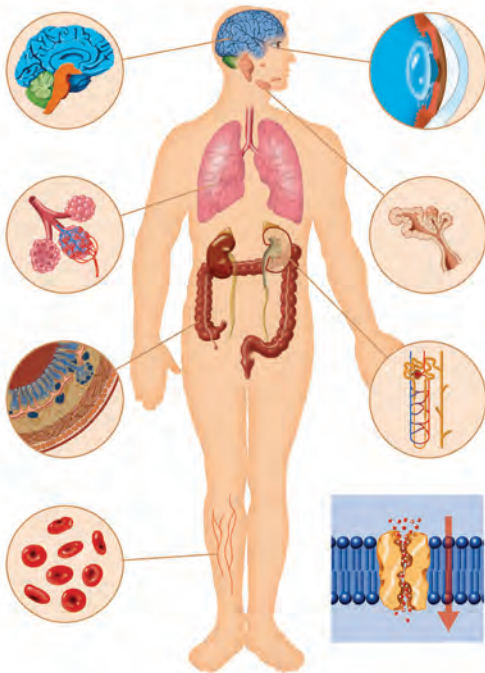


## “Hücrelerin Tesisat Sistemi”: Akuaporinler

Agre’yi Nobel Ödülü’ne götüren hikâye Andy Asimos ile birlikte John Hopkins Üniversitesinde kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve bir tür protein olan Rh (Rhesus) antijenleri üzerinde çalışmasıyla başlıyor. O günlerde Rh proteinleri tüm dünyada tanınmasına rağmen moleküler yapıları henüz bilinmiyordu. Kan grubu Rh negatif olan insanlar Rh proteinini taşımazken kan grubu Rh pozitif olan insanlar taşır. Rh proteinini taşımamak herhangi bir sağlık problemine sahip olduğu anlamına gelmez. Ancak Rh proteinini taşımayan hamile bir kadının bebeğinin kan grubu Rh pozitif ise annenin vücudu Rh antijenine karşı tepki verebilir. Bu tepki anne ve bebek arasında Rh uyumsuzluğu adı verilen bir probleme yol açar. Bu uyumsuzluk bebeğin kırmızı kan hücrelerinin azalmasına neden olur. Peter Agre ve çalışma arkadaşları da işte bu soruna çözüm bulabilmek için Rh proteinin yapı taşlarını daha yakından incelemeye karar vermiş.

Agre, şu an 12 yıllık asistanı olan Barbara Smith ile çalışmasını sürdürürken Rh proteininin yapısında 32 kilodalton (kDa) boyutunda bir polipeptit ile ne olduğunu tam olarak anlamadıkları başka bir molekül tespit etmişler. Kırmızı kan hücrelerinde 32 kDa polipeptit bulunduğu daha önceden Avrupalı araştırmacılar tarafından keşfedilmişti. Tanımlayamadıkları molekülün, önce Rh proteininden gelen bir atık ya da kirletici olabileceğini düşünmüşler. Ancak zamanla bu molekülü daha çok merak etmişler ve daha detaylı araştırmaları gerektiğini düşünmüşler. Araştırmaları devam ettikçe bu parçanın 28 kDa boyutunda bir polipeptit olduğunu ve kırmızı kan hücrelerinde bolca bulunduğunu fark etseler de henüz işlevini tanımlayamamışlar. Elde ettikleri bulguları pek çok araştırmacıyla paylaşımlarına rağmen hiçbirinin bu proteinin işlevi hakkında bir fikri olmadığını görmüşler. Akıllarına bu proteinin hücre zarında su geçişini sağlayan bir kanal olabileceği gelse de o zamanlarda kırmızı kan hücrelerinde iyonların geçişine imkân veren herhangi bir kanal bulunmadığına inanıldığından bu konunun çok da üzerine gitmemişler. Ta ki 2003 yılında, ailecek bir kamp tatilinden dönerken Kuzey Carolina Üniversitesinde tıp profesörü olan John

Akuaporinler, beyin, göz merceği, tükürük bezleri, böbrekler, kan damarları, kalın bağırsaklar ve akciğerler dâhil olmak üzere vücudun pek çok bölgesinde önemli rol oynar.



## Akuaporinler ve Hastalıklar

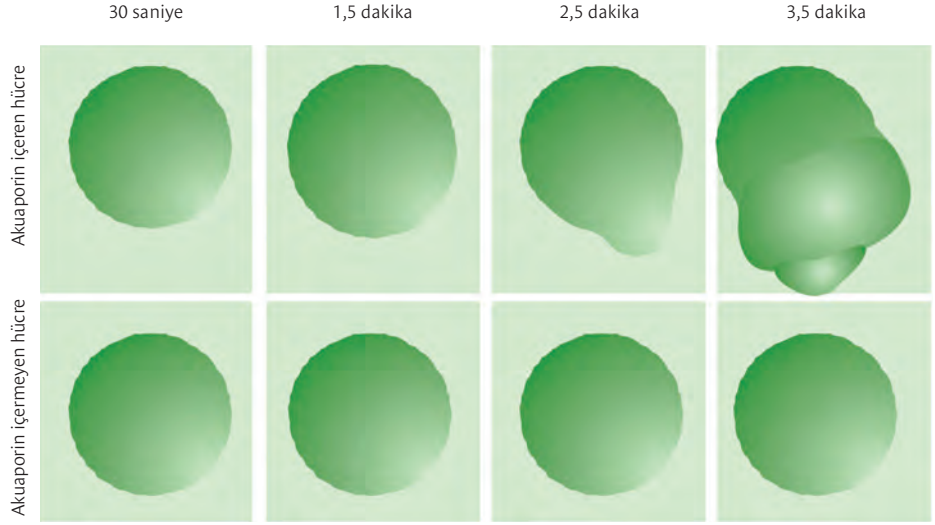
Akuaporinler yaşam için hayati öneme sahip olduğundan, bu hücre zarı proteinlerindeki herhangi bir işlev bozukluğu sağlık problemlerini de beraberinde getirebiliyor. Akuaporinler böbreklerde, akciğerlerde ve iskelet kaslarında su taşınımı ile ilişkilendiriliyor. Ayrıca, akuaporinler, kan-beyin bariyerinin de bir parçası. Ayrıca gözlerin, ağzın ve derinin su içeriğini de etkiliyor. Akuaporinde bir sorun olduğunda su kaybı, kuru göz, hipertermi (vücudun ısı düzenleme mekanizması olan termoregülasyon mekanizmalarının bozulması sonucu vücut ısısının yükselmesi), beyin ödemi gibi çeşitli klinik bozukluklar ortaya çıkıyor.

Parker'ı ziyaret edinceye kadar. Agre profesöre proteinin özelliklerini anlattığında Parker bunun hücre zarında suyun hızlı geçişini sağlayan bir kanal olabileceğini ve yüz-yüzlü aşkın süredir fizyologların hücrelerde su geçişi için bir hücre zarı kanalı aradıklarını söylemesi üzerine Agre

araştırmasını bu yöne çevirmiş. Agre söz konusu proteini içeren hücreleri, protein içermeyen hücrelerle suya koyduktan bir süre sonra akuaporin proteinini taşıyan hücrelerin ozmoz ile suyu absorbe ettiğini ve şiştiğini ancak protein içermeyen hücrelerin hiç etkilenmediğini görmüş.

**Peter Agre'in akuaporin içeren veya içermeyen hücreleri karşılaştırdığı deneyi.**

Akuaporin içeren hücreler suyu absorbe ediyor ve şişiyor.



www.nobelprize.org  
Çizim: Typoform

Akuaporinlerin işlev bozukluğuna bağlı hastalıklar arasında böbreklerin suyu koruma mekanizmasında yaşanan bozukluklar sonucunda ortaya çıkan diabetes insipidus, gözyaşı ve tükürük salgı bezlerinin işlevini yerine getirememesi (sjögren sendromu), katarakt ve hatta hipertansiyon bulunuyor. Her ne kadar hipertansiyonun pek çok farklı nedeni olsa da böbrek tarafından çok fazla suyun yeniden emilmesi de önemli rol oynuyor, bu nedenle günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu

böbreği hedefler ve fazla suyun kaybedilmesini sağlayarak kan basıncını düşürür.

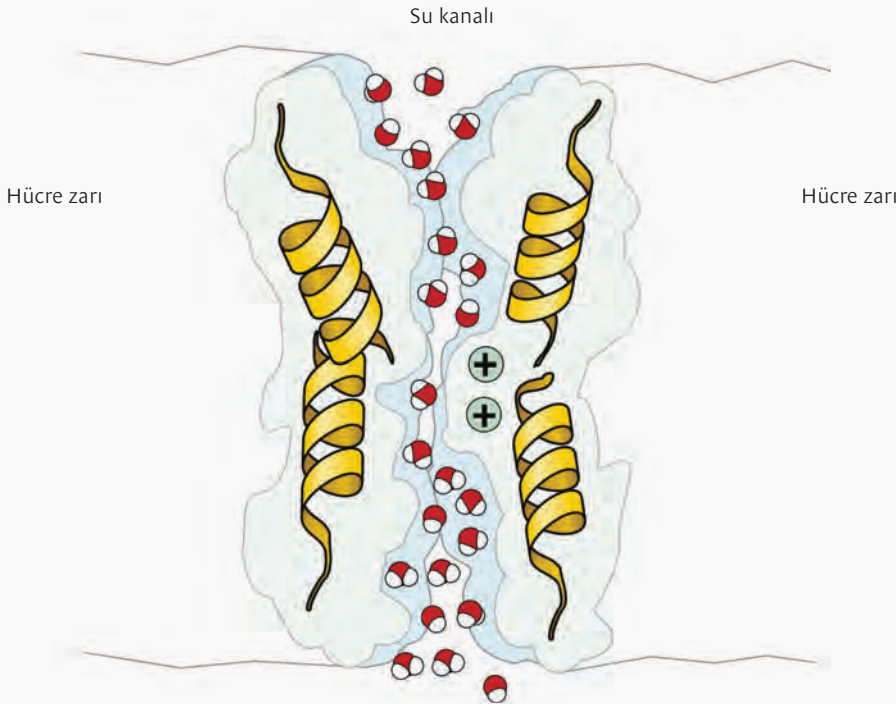
Sindirim sisteminin önemli görevlerinden biri tükürük bezlerinden, mideden, hepatobiliyer sistemden (karaciğer, safra ve safra yolları), pankreas-tan, ince ve kalın bağırsaktan yaklaşık 9 litreden fazla sıvının emilmesi veya salgılanmasıdır. Dolayısıyla akuaporinlerin bazı sindirim sistemi kanallarına bağlı hastalıklarda da rol oynadığına inanılıyor. Ayrıca, akuaporinlerin

derideki su içeriğinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı biliniyor. Akuaporin 3'teki işlev bozuklukları egzama ile ilişkilendiriliyor. Diğer yandan yapılan araştırmalarla akuaporin 3'ün üretiminin yaştan ve kronik güneşe maruz kalma durumundan hayli etkilendiği gösterilmiş.

2000 yılında, Agre diğer araştırma ekipleriyle birlikte, akuaporinin üç boyutlu yapısının ilk yüksek çözünürlüklü görüntülerini elde etti. Bu verilerle artık bir su kanalının nasıl çalıştığını ayrıntılı olarak haritalamak mümkündür. Kanalın diğer molekülleri veya iyonları değil, sadece su moleküllerine özgü olmasının altında yatan gizemi çözmenin zamanı gelmişti. Hücre içi ve hücre dışı arasındaki proton yoğunluğundaki fark, hü-

resel enerji depolamanın temeli olduğu için hücre zarı protonların giriş çıkışına izin vermez. Saniyede  $3 \times 10^9$  su molekülü geçen akuaporinden protonların giriş ve çıkışı söz konusu değil, çünkü kanalın en önemli özelliği seçiciliği. Diğer yandan akuaporin ailesi aynı zamanda gliserol, üre, arsenit ve bazı iyonların taşınmasına da yardımcı oluyor. Örneğin akuagliseriporin isimli proteinler ciltte su ve gliserol ile birlikte emilir.

Böbrekler kanın asit ve baz dengesinin sağlanmasında ve bazı toksinlerin vücuttan atılmasında görev alıyor ve her gün 200 litre sıvı süzüyor. Ancak hücrelerin susuzluktan ölmemesi için süzülen bu sıvının geri emilmesi gerekir. Agre çalışmalarının sonucunda böbreklerde suyun akuaporinler sayesinde %99 oranında geri emildiğini tespit etti. Diğer taraftan akuaporinler salgı bezleri aracılığıyla da suyun dışarıya salınmasını (örneğin gözyaşı, ter, tükürük salgılanması) sağlar. Yani akuaporinler organizmanın ihtiyacına göre hücre boyutunda suyun içeri girmesini ya da dışarı çıkmasını sağlayan bir kanal işlevi görüyor.



### **Su moleküllerinin akuaporin 1 kanalından geçişi.**

Kanalın ortasındaki pozitif yük nedeniyle,  $H_3O^+$  gibi pozitif yüklü iyonların yönü değiştirilir.

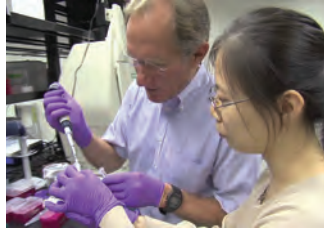
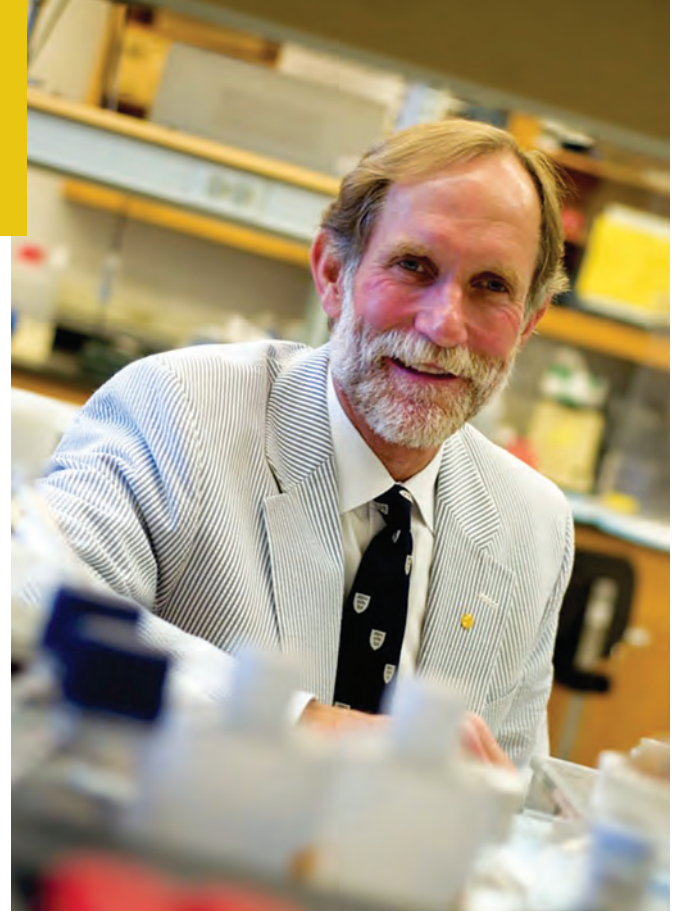
Bu durum, kanal boyunca proton sızıntısını önler.

www.nobelprize.org  
Çizim: Typoform

“Bilim dediğimiz zaman hep gelecekte bahsederiz.

Laboratuvarda yapılan bilim genelde benim gibi yaşlı kişilerle yapılırsa da çalışmaların çoğunu gençler yürütür.”

Akuaporinler büyük bir protein ailesi. Memelilerde bilinen 13 farklı tip akuaporin var ve bunlardan altısı böbreklerde bulunuyor. Bitkilerde ve mikroorganizmalarda yüzlerce akuaporin olduğu biliniyor. En çok çalışılan akuaporinler ise AQP1, AQP2, AQP3 ve AQP4.



Prof. Dr. Agre sıtma hastalığına sebep olan parazitlerde ve sivrisineklerde bulunan akuaporinler hakkında yaptığı araştırmalara devam ediyor.

Peter Agre sıtmayla sadece laboratuvarda mücadele etmiyor. Aynı zamanda sahada, Zambiya’da, Zimbabve’de ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti’nde de çalışmalar yapıyor.

Peter Agre Nobel Ödülü’nün ne kadar önemli olduğunu henüz öğrencilik yıllarındayken babasının en yakın arkadaşı ve aile dostları iki Nobel Ödüllü Linus Pauling’den duymuştu. On altı yıl önce sabah 05.30’da Stockholm’den aldığı telefon bunu kendisine hatırlattı mı bilmiyoruz. Ancak Agre aldığı bu ödülün arkasında birçok bilim insanının emeği olduğunu hep farkındaydı. Prof. Dr. Peter Agre bilimin dünyadaki problemleri çözmek, dünyayı değiştirmek için var olduğunu düşünüyor ve tercihleri bilimden yana olan gençlere bilimin peşinden ayrılmamalarını söylüyor ve ekliyor:

“Hangi işi ya da mesleği seçerseniz seçin yaptığınız işi ciddiye alın, merak edin, doğru danışmanlarla ya da öğretmenlerle çalışın, ama çok çalışın!” ■

**Kaynak**  
www.nobelprize.org