

Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü

2019



Oksijen Düzeyine Yönelik Algılama ve Uyum Mekanizmalarının Keşfi

Çeviri ve Uyarlama: İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Her yıl olduğu gibi
bu yıl da merakla beklenen
Nobel Ödülleri
geçtiğimiz ayın başında
açıklandı.

2019 Nobel Fizyoloji veya
Tıp Ödülü, hücrelerin ortamdaki
oksijen düzeyini nasıl algıladığına
ve buna nasıl uyum sağladığına
ilişkin keşiflerinden dolayı
William G. Kaelin Jr., Sir Peter J.
Ratcliffe ve Gregg Semenza
adlı üç bilim insanına
verilecek.



William G. Kaelin Jr.

1957'de New York'ta doğan Kaelin, Jr. tıp alanındaki derecesini Duke Üniversitesinden aldı. Dahiliye ve onkoloji alanlarındaki uzmanlık eğitimlerini Johns Hopkins Üniversitesi ile Dana-Farber Kanser Enstitüsünde tamamladı. Daha sonra Dana-Farber Kanser Enstitüsünde kendi laboratuvarını kurarak 2002'de Harvard Tıp Okulunda profesörlüğünü aldı. Kaelin ayrıca 1998'den bu yana Howard Hughes Tıp Enstitüsünde araştırmacı olarak faaliyet gösteriyor.



Gregg L. Semenza

1956'da New York'ta dünyaya geldi. Biyoloji alanındaki lisans derecesini Harvard Üniversitesinden aldı. 1984 yılında Pennsylvania Üniversitesinin Tıp Okulundan tıp ve doktora dereceleri aldı. Duke Üniversitesinde pediatri alanındaki uzmanlık eğitimini tamamladı. Johns Hopkins Üniversitesinde doktora sonrası eğitimi aldı ve burada bağımsız bir araştırma grubu kurdu. 1999'da Johns Hopkins Üniversitesinde profesörlüğünü alan Semenza, 2003'ten bu yana Johns Hopkins Hücre Mühendisliği Enstitüsünün Damar Araştırmaları Programının yöneticiliğini sürdürüyor.

Sir Peter J. Ratcliffe

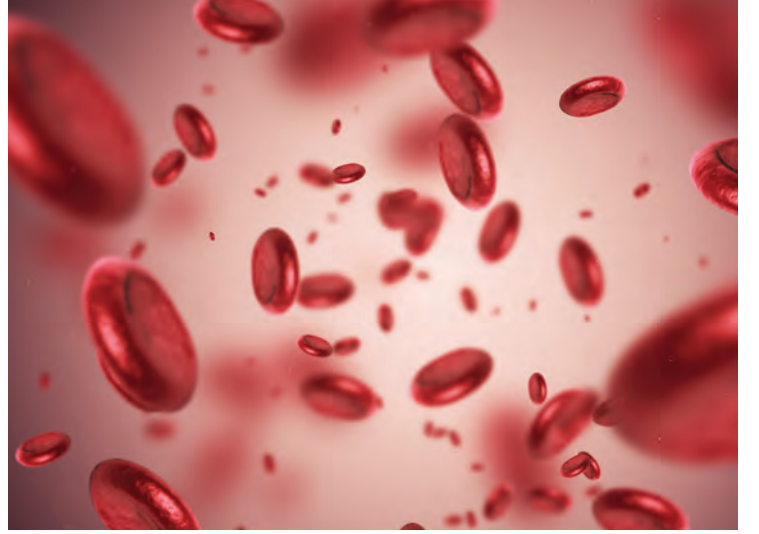
1954'te Birleşik Krallık'taki Lancashire'da doğdu. Cambridge Üniversitesindeki Gonville ve Caius Kolejinde tıp okudu. Ardından nefroloji alanındaki uzmanlık eğitimini Oxford Üniversitesinde tamamladı. Oxford Üniversitesinde bağımsız bir araştırma grubu kurdu ve 1996'da profesörlüğünü aldı. Ratcliffe aynı zamanda Londra'daki Francis Crick Enstitüsünde Klinik Araştırmalar Müdürü ve Oxford Üniversitesindeki Hedef Keşfi Enstitüsü Müdürü olarak görev yapmakta olup Ludwig Kanser Araştırmaları Enstitüsü üyesidir.





Yeni kan damarlarının oluşumu ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi de oksijen algılama mekanizmalarıyla kontrol edilen uyum süreçleri arasında yer alıyor.

Oksijenin yaşamın devamlılığı için önemi modern biyolojinin ortaya çıkışından bu yana biliniyor. Ancak hücrelerin oksijen düzeyindeki değişimlere ayak uydurabilme yeteneğinin altında yatan moleküler mekanizmalar, bu yıl üç bilim insanına Nobel kazandıran araştırmalardan önce gizemini korumaktaydı. Buldukları ortamdaki oksijen düzeyinde dalgalanmalar olduğunda hayvan hücrelerindeki gen ifadesinde esaslı değişimler meydana gelir. Bu değişimler de hücre metabolizmasını, dokuların yeniden biçimlenmesini, hatta kalp atış ve soluk alıp verme hızlarını etkileyerek organizma düzeyinde yanıtların oluşmasına yol açar.



Neredeyse tüm hayvan hücrelerinde bulunan mitokondri adlı organeller enerji üretmek için oksijene ihtiyaç duyar. Ancak eğer çok fazla ya da çok az oksijen alırlarsa işlevlerini tam olarak gerçekleştiremezler. Bu yüzden de ortamdaki oksijen düzeyi çok düşük ya da yüksek olduğunda oksijeni düzenlemeye yardımcı olan moleküler mekanizmalar vardır. Bu tür bir düzenleme, örneğin vücut daha yüksek rakımlı, dolayısıyla daha az oksijenli, bir ortama geçtiğinde gerçekleşerek hücrelerin ortamdaki düşük oksijen düzeyine uyum sağlamasına imkân tanır.

William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe ve Gregg L. Semenza liderliğindeki araştırma ekipleri hücrelerin değişen oksijen miktarına yanıtını ortaya çıkarmak amacıyla 20 yıldan uzun bir süre boyunca birbirinden bağımsız şekilde çalıştı. Kaelin, Ratcliffe ve Semenza'nın çığır açıcı keşifleri, yaşamın en temel uyumsal süreçlerinden birinin mekanizmalarını ortaya çıkardı. Bu üç bilim insanı oksijen düzeylerinin hücresel metabolizmayı ve fizyolojik işlevleri nasıl etkilediğine ilişkin anlayışımızın temelini ortaya koydu. Yaptıkları keşifler ayrıca anemiyle, kanserle ve başka pek çok hastalıkla mücadele için yeni stratejiler geliştirilmesinin önünü açtı.



Oksijen düzeyini algılama mekanizmaları, yüksek rakımlı bir yere çıktığımızda, vücudumuzun bu ortama uyum sağlama sürecinde önemli rol oynar.

Oksijen Ön Planda

Kimyasal formülü O_2 olan oksijen, Dünya atmosferinin yaklaşık beşte birini oluşturur. Oksijen hayvanlar için yaşamsal bir öneme sahiptir. Hemen hemen tüm hayvan hücrelerinde bulunan mitokondri adlı organel, besinlerden yaşamsal işlevler için gerekli enerjiyi elde etmek için oksijeni kullanır.

1931 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün sahibi Otto Warburg, bu dönüşümün enzimatik bir süreç olduğunu keşfetmişti.



Hayvanlarda hürelere ve dokulara hızlı bir şekilde yeterli oksijen sağlanmasını temin eden mekanizmalar bulunur. Boynun yan taraflarındaki büyük kan damarlarına bitişik hâlde bulunan karotid cisimcikleri, bünyelerinde kandaki oksijen düzeyini algılayan özelleşmiş hücreler barındırır.

1938 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, karotid cisimcikler yoluyla kandaki oksijeni algılayan sistemin doğrudan beyinle iletişim kurarak solunum hızımızı nasıl düzenlediğini ortaya çıkaran Corneille Heymans'a verilmişti.

Otto Warburg (solda) ve Corneille Heymans (sağda)

HIF Sahneye Çıkıyor

Düşük oksijen düzeylerine (hipoksi) karotid cisimcikle kontrol edilen hızlı uyum sürecine ek olarak başka temel fizyolojik uyum süreçleri de bulunuyor. Hipoksiye yönelik en önemli fizyolojik yanıtlardan biri eritropoietin (EPO) adlı hormonun düzeyinin yükselmesi. Bu, eritropoez adı verilen süreci hızlandırarak kırmızı kan hücrelerinin üretiminde artışa neden oluyor. 20. yüzyılın başlarında eritropoezin hormonal kontrolünün önemi biliniyordusa da bunun O₂ tarafından nasıl kontrol edildiği gizemini korumaktaydı.

Gregg Semenza, EPO genini ve bu genin değişen oksijen düzeyleriyle nasıl düzenlendiğini inceledi. Semenza ve ekibi genetik olarak değiştirilmiş fareler kullanarak EPO genine bitişik konumdaki özel DNA bölümlerinin hipoksiye yönelik yanıtın oluşmasına aracılık ettiğini gösterdi. Sir Peter Ratcliffe de EPO geninin O₂'ye bağlı olarak düzenlenmesini inceledi ve her iki araştırma grubu da oksijen algılama mekanizmasının sadece EPO'nun normalde üretildiği böbrek hücrelerinde değil hemen hemen tüm dokularda bulunduğunu keşfetti. Bu keşifler mekanizmanın çok farklı hücre tiplerinde yaygın ve işlevsel olduğunu göstermeleri açısından önemliydi.

Hipoksiye yönelik O₂'ye bağlı yanıtın oluşumunda rol oynayan hücresel bileşenleri belirlemek isteyen Semenza, kültüre alınmış karaciğer hücrelerinde daha önce belirledikleri DNA bölümüne oksijen düzeyine bağımlı bir biçimde bağlanan bir protein kompleksi (birden fazla proteinden oluşan işlevsel birlik) keşfetti. Semenza bu kompleksi hipoksiyle indüklenen (uyarılan) faktör (HIF) olarak adlandırdı.



HIF kompleksini saflaştırmak için kapsamlı çalışmalar başlatıldı ve 1995'te Semenza, HIF'ı kodlayan genlerin tanımlanması da dâhil, konuyla ilgili anahtar niteliğindeki bazı bulguları yayınlamayı başardı. HIF'ın DNA'ya bağlanan ve transkripsiyon faktörü (belirli bir DNA bölgesine spesifik olarak bağlanarak belirli bir genden protein üretilme sürecini düzenleyen proteinler) niteliğindeki iki farklı proteinden oluştuğu anlaşıldı. Bu iki transkripsiyon faktörü sonradan HIF-1 α ve ARNT olarak adlandırıldı. Artık araştırmacılar sürece hangi ek bileşenlerin dâhil olduğuna ve mekanizmanın nasıl işlediğine ilişkin bulmacayı çözmeye başlayabilirdi.

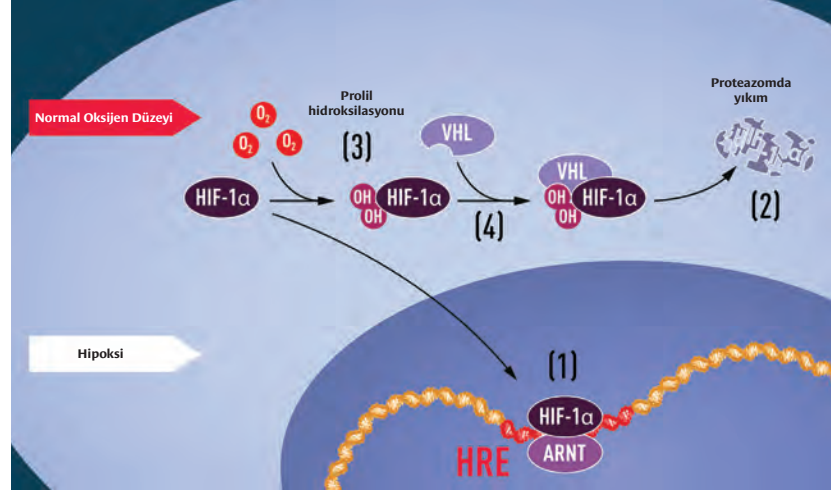


Oksijenin algılanma mekanizması vücutta oksijen düzeyi düştüğünde, örneğin yoğun egzersiz sırasında, hücrelerin metabolizmalarını düşük oksijen düzeyine göre ayarlayabilmelerini sağlar.

VHL: Beklenmedik Bir Ortak

Oksijen düzeyleri yüksek olduğunda hücreler çok az HIF-1 α içerir. Ancak oksijen düzeyleri düştüğünde HIF-1 α miktarı artar ve böylece HIF-1 α , EPO genine ve HIF'in bağlandığı DNA bölümlerine sahip başka genlere bağlanarak onları düzenleyebilir. Birkaç araştırma grubu, normalde hızla yıkıma uğrayan HIF-1 α 'nın hipoksi durumunda yıkımdan korunduğunu gösterdi. Normal oksijen düzeylerinde proteazom adı verilen hücresel bir düzenek (keşfi 2004'te Aaron Ciechanover, Avram Hershko ve Irwin Rose'a Nobel Kimya Ödülü kazandırmıştı) HIF-1 α 'yı yıkıma uğrattır. Bu şartlar altında ubiquitin adı verilen küçük bir peptit (kısa aminoasit zinciri) HIF-1 α proteinine eklenir. Ubikiti'nin proteazomda yıkılması kararlaştırılan proteinler için bir işaret olarak işlev gördüğü anlaşılrsa da HIF-1 α 'ya oksijen düzeyine bağlı bir biçimde nasıl bağlandığı ana sorulardan biri olarak kaldı.

Sorunun yanıtı ise beklenmedik bir taraftan geldi. Aşağı yukarı Semenza ve Ratcliffe'in EPO geninin düzenlenişini araştırdığı dönemde bir kanser araştırmacısı olan William Kaelin, Jr. da genetik olarak aktarılan von Hippel-Lindau (VHL) hastalığını araştırıyordu. Bu genetik hastalık VHL mutasyonlarına sahip ailelerde belirli kanser türlerinin riskini çarpıcı biçimde artırıyor. Kaelin, VHL geninin kodladığı proteinin kanserin ortaya çıkmasını önlediğini gösterdi. Ayrıca işlevsel bir VHL geninden yoksun olan kanser hücrelerinde hipoksiyle düzenlenen genlerin anormal düzeyde ifade edildiğini (bu genlerden protein üretildiğini), öte yandan VHL geni kanser hücrelerine yeniden eklendiğinde hipoksiyle düzenlenen genlerin ifade düzeyinin normale döndüğünü gösterdi.



Oksijen düzeyleri düşük olduğunda (hipoksi durumunda), HIF-1 α yıkımdan korunuyor ve hücre çekirdeği içinde birikiyor.

Burada ARNT ile birleşip hipoksiyle düzenlenen genlerde bulunan spesifik DNA bölgelerine (HRE) bağlanıyor (1). Normal oksijen düzeylerinde HIF-1 α proteazom tarafından hızla yıkıma uğrattılıyor (2). Oksijen, yıkım sürecini HIF-1 α 'ya hidroksil (OH) gruplarının eklenmesi yoluyla düzenliyor (3). İşte o zaman, VHL proteini HIF-1 α 'yı tanıyıp onunla bir kompleks oluşturarak HIF-1 α 'nın oksijene bağlı biçimde yıkımına yol açıyor (4).

Bu, VHL'nin hipoksiye yönelik yanıtın kontrolüyle bir şekilde ilintili olduğunu gösteren önemli bir ipucuydu. Başka birkaç araştırma grubu da bu konuda başka ipuçları sağlayacak bulgulara ulaştı. Bu gruplar VHL'nin, proteinleri ubiquitin ile etiketleyerek proteazomda yıkılmak üzere işaretleyen bir kompleksin parçası olduğunu gösterdi. Sonra Ratcliffe ve ekibi çok önemli bir keşif yaptı: VHL'nin HIF-1 α ile fiziksel olarak etkileştiğini ve normal oksijen düzeylerinde HIF-1 α 'nın yıkılması için gerekli olduğunu gösterdi. Bu keşif VHL ile HIF-1 α arasındaki bağın nihai olarak belirlenmesini sağladı.

Oksijen Dengeyi Kaydırıyor

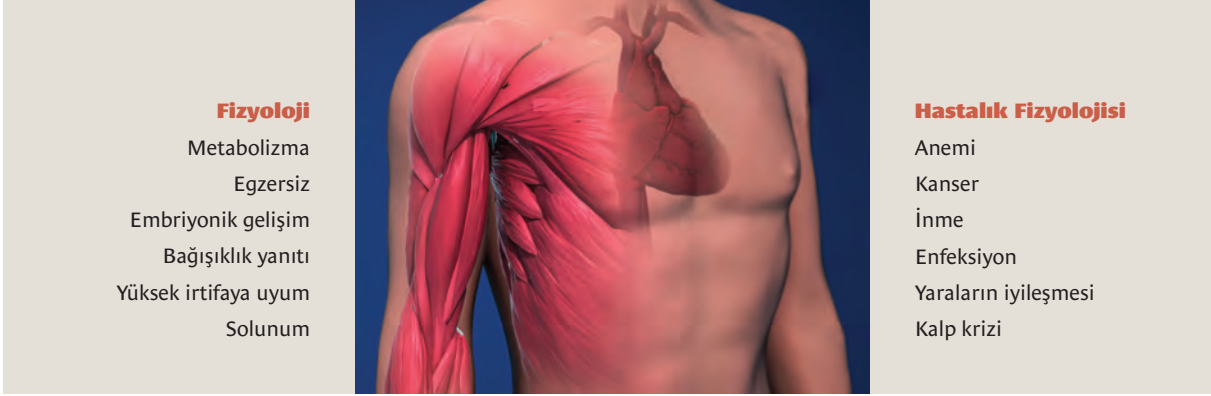
Pek çok parça yerine oturmuştu ancak O_2 düzeylerinin VHL ile HIF-1 α arasındaki etkileşimi nasıl düzenlediği hâlâ aydınlatılamamış bir husustu. Arayışlar HIF-1 α proteininin VHL'ye bağlı yıkım için önemli olduğu bilinen spesifik bir bölgesine yoğunlaştırıldı. Hem Kaelin hem de Ratcliffe, O_2 algılama mekanizmasını çözümleyecek anahtarın bu protein bölgesinden çıkacağını düşünüyordu. İki bilim insanı 2001 yılında eş zamanlı olarak yayınladıkları birer makaleyle normal oksijen düzeylerinde HIF-1 α 'nın iki spesifik noktasına hidroksil grupları eklendiğini gösterdi. Prolil hidroksilasyonu adı verilen bu protein modifikasyonu, VHL'nin HIF-1 α 'yı tanıyıp ona bağlanmasını sağlıyordu.



Böylece normal oksijen düzeylerinin, prolil hidroksilaz adlı oksijene duyarlı enzimler yardımıyla HIF-1 α 'nın hızla yıkımını nasıl kontrol ettiği anlaşılmış oldu. Ratcliffe ve başkaları tarafından yapılan başka araştırmalarla bu süreçte rol oynayan prolil hidroksilazlar da tanımlandı. Ayrıca HIF-1 α 'nın gen etkinleştirme işlevinin oksijene bağlı hidroksilasyonla düzenlendiği anlaşıldı.



Sonuçta bu yılın Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görülen üç bilim insanı oksijeni algılama mekanizmasını aydınlatmış ve nasıl çalıştığını keşfetmiş oldu.



Bu yılın Nobel ödülüne konu olan oksijen algılama mekanizması fizyolojimiz, örneğin metabolizmamız, bağışıklık yanıtımız ve egzersize uyum sağlama yeteneğimiz açısından büyük bir öneme sahiptir. Pek çok patolojik (hastalıklarla ilintili) süreç de yine bu mekanizmayla ilişkilidir. Bugün anemi, kanser ve başka hastalıkların tedavisine yönelik olarak oksijenle düzenlenen mekanizmaları engelleyen ya da etkinleştiren yeni ilaçlar geliştirmek amacıyla yoğun çabalar sarf ediliyor.

Oksijen Fizyolojiyi ve Patolojiyi Şekillendiriyor

Bu yıl Nobel kazanan üç bilim insanı sayesinde farklı oksijen düzeylerinin temel fizyolojik süreçleri nasıl düzenlediği konusunda çok daha fazla şey biliyoruz. Oksijenin algılanması hücrelerin, metabolizmalarını değişen oksijen seviyelerine göre ayarlayabilmesini sağlıyor. Yeni kan damarlarının oluşumu ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi, oksijenin algılanma süreciyle kontrol edilen başka uyum süreçleri arasında. Bağışıklık sistemimiz ve başka pek çok fizyolojik işlev de yine oksijen algılama mekanizması tarafından hassas şekilde ayarlanıyor. Oksijenin algılanmasının ve değişen oksijen düzeylerine uyum sağlanmasının fetüs gelişimi sırasında normal kan damarı oluşumunun ve plasenta gelişiminin kontrolünde bile çok önemli olduğu gösterildi.

Oksijenin algılanma süreci çok sayıda hastalığın da arka planında yer alıyor.

Örneğin, kronik böbrek yetmezliği çeken hastalar sıklıkla EPO gen ifadesindeki azalmadan kaynaklı şiddetli anemi yaşayabiliyor. EPO, böbrekteki hücreler tarafından üretiliyor ve yukarıda da açıklandığı üzere kırmızı kan hücrelerinin oluşumu için hayati önem arz ediyor. Oksijenle düzenlenen mekanizmalar kanserde de rol oynuyor. Oksijenle düzenlenen mekanizmalar tümörlerde kan damarı oluşumunun uyarılması ve metabolizmanın kanser hücrelerinin etkin şekilde çoğalmasını sağlamak üzere yeniden şekillenmesi için kullanılıyor. Bugün akademik laboratuvarlarda ve ilaç şirketlerinde sürdürülen yoğun çabalar, oksijen algılama mekanizmasını ya etkinleştirerek ya da bloke ederek farklı hastalık durumlarına müdahale edilmesini sağlayacak ilaçlar geliştirilmesi üzerine yoğunlaşıyor. ■

Kaynak

Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Tue. 15 Oct 2019. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/press-release/>>