

Vücudumuz Her Ay Yenileniyor Proteinlerimizi Yıkıyoruz

Her gün proteinlerimizin yaklaşık % 5'ini yıkıyoruz ve yerlerine yenilerini sentezliyoruz. Bu da neredeyse bir ayda proteinlerimizin tamamına yakını yeniliyor anlamına geliyor. İşlevsel olmalarına ve hatta tüm karmaşık görevlerini yerine getiriyor olmalarına rağmen proteinlerimiz neden ve nasıl yıkılıyor? İşte bu sorunun cevabı 2004 yılında Prof. Aaron Ciechanover'a, Prof. Avram Hershko'ya ve Prof. Irwin Rose'a kimya alanındaki Nobel Ödülü'nü getirdi.



Sabah masanın üzerinde unuttuğumuz bir parça pişmemiş etin veya bir miktar sütün akşama renginin değiştiğini, kötü koktuğunu fark ederiz ve hemen bu besinleri atmayı tercih ederiz. Bu değişikliğin nedeni, sıcaklığa bağlı olarak etteki ve sütteki proteinlerin yapılarının bozul-

masıdır. Şimdi oda sıcaklığına göre oldukça yüksek bir sıcaklık olan 37 derecedeki vücudumuzu düşünelim. Eğer eti 37 derecede bırakmış olsaydık, tahmin edeceğimiz gibi bozulması çok daha hızlı olacaktı. Masada unuttuğumuz bir parça etteki proteinler, kaslarımızdaki proteinlerden farklı değiller.

Kas proteinlerimizin de yüksek vücut sıcaklığında, yüksek oranda katlı yapısı bozulur ve etkinliklerini kaybederler. Uğradıkları bu kimyasal değişim nedeniyle proteinlerimizin her gün % 5'ini yıkmak zorunda kalıyoruz.

Her gün aynaya baktığımızda aynı yüzü gördüğümüzü düşünsek de vücut sıcaklığımız, havadaki oksijen konsantrasyonu ve diğer etkenler nedeniyle katlı yapıları bozulan, etkinliklerini kaybeden proteinlerimizin yerine yenilerini sentezliyoruz. Kimyasal olarak yüzümüz, hatta tüm vücudumuz aslında 20 gün öncekinden farklı bir halde.

Vücudumuz, yapılarında meydana gelen hasar nedeniyle işlevselliğini kaybeden bu proteinleri uzaklaştıracak oldukça özel bir mekanizmaya sahip. Bu mekanizma hasarlı proteinleri fark edip sağlıklı ve işlevsel olanlardan ayırıyor. Eğer mekanizma işlevini düzgün olarak yerine getirmese, hasarlı proteinlerin birikmesi sonucu çeşitli hastalıklar gelişebilir; örneğin beyinde birikmeleri Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklara neden olabilir.

“Hasarlı” Proteinler Kalite Kontrolünde Eleniyor

Proteinlerimizi üç nedenden dolayı yıkıyoruz. Birincisi kalite kontrolü, ikincisi süreç kontrolü ve üçüncüsü dokularda meydana gelen kötücül değişimlerin diğer dokulara yayılmasını önlemek.

Proteinler yapıları nedeniyle çeşitli dış etkilere karşı hassastır. Yüksek sıcaklık, kimyasal değişiklikler, proteinlerin yapılarında hasara neden olup üç boyutlu ve katlı yapılarını bozabiliyor. Böyle bir durumda işlevlerini kaybederek zararlı hale gelen proteinlerin yok edilmeleri gerekiyor.

Proteinlerimizin yıkılmasının diğer bir nedeni, süreçleri kontrol etmenin gerekliliği. Örneğin kış aylarında birçok insan influenza virüsü ile enfekte oluyor. Ateş, öksürük ve genellikle kas ağrısıyla geçen iki haftadan sonra, hasta antikor üretiyor ve iyileşiyor. Antikorlar influenza virüsünün başka türlerine ya da diğer patojenlere karşı değil, sadece kişiyi enfekte eden virüs türü-

ne özel olarak üretiliyor. Yapılan aşularla vücut gerektiği zaman özel bir patojen ya da antijene karşı ne tür antikor üreteceğini biliyor. Bu süreç bağışıklık sistemi hücrelerinin etkin olmaları ile gerçekleşiyor. Bağışıklık sistemi hücrelerinin etkinleştirilmesi ve antikorların sentezinin başlatılması, protein sentezi sonrası değişimlerle ya da sinyal ileten proteinlerin sentezi ile gerçekleştiriliyor. Sinyal iletiminde ve antikor üretiminin başlamasında yer alan proteinlerin çoğu transkripsiyon faktörleridir. Hastalık yenildiğinde daha fazla antikor sentezine ihtiyaç duyulmadığında antikor sentezinden sorumlu olan sinyal proteinleri ve transkripsiyon faktörleri yıkılarak mekanizma kapalı duruma geçiyor ve üç boyutlu yapısı bozulmuş, işlevsel olmayan hasar görmüş proteinler değil “sağlıklı” işlevsel proteinler yıkılıyor. İstilacı patojen mağlup edilip daha fazla antikora ihtiyacımız kalmadığında yıkılan “sağlıklı” proteinler, antikorların üretiminde rol alan düzenleyici proteinlerdir.

Sağlıklı proteinlerin yıkılmasında başka bir önemli hücresel süreç daha vardır. Örneğin hücre bölünmesinin bir aşamasından diğerine geçmeye izin vermek için “fren” proteinleri yıkılırken, “gaz” proteinleri, yani hızlandırıcı proteinler sentezlenir ya da “gaz” proteinleri yıkılırken bölünmenin bir aşamadan diğerine geçişini durdurmak için “fren” proteinleri sentezlenir. Aslında, süreci sağlıklı proteinler kontrol eder ve birbirini izleyen yıkılmaları ve sentezlenmeleri, süreci kontrol etmelerine olanak sağlamak için gereklidir.

Hücreden salgılanan ve kanımızda dolaşan antikorların yıkımının farklı bir mekanizmayla gerçekleşmesi ise ilginçtir. Proteinlerin hücre içinde yıkılma mekanizmasının tersine, antikorların yıkımı hücre dışı proteinlerin yıkımı süreci gibidir, antikorlar hücreden alınırlar ve lizozomlarda yıkılırlar.

“Ölüm Öpücüğü” Proteinlerin Kaderini Belirliyor

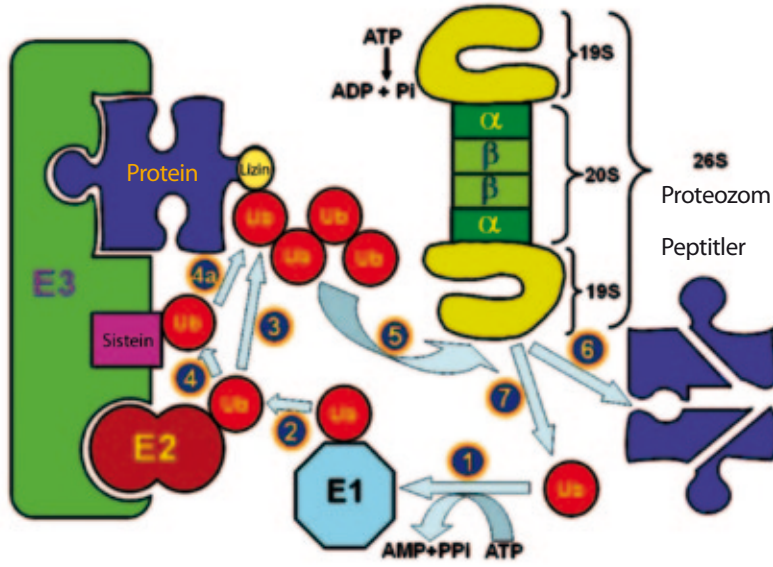
Keşfettiğimiz mekanizma temel olarak iki elementten oluşuyor ve iki adımda çalışıyor. Bunu polis ve cezaevi yetki-

lileri, mahkeme ve hâkimden oluşan yasal bir sistem gibi tarif edebiliriz. Şüphelinin suçlu olduğuna ya da beraat etmesine mahkeme karar veriyor, polis ve cezaevi yetkilileri de mahkemenin verdiği hapis cezası ya da ağır para cezası kararını uyguluyor. Hücreler de proteinlerini iki adımda yıkıyor. Birinci adımda hücre, hedef proteinin yararlı mı yararlı mı olduğuna yani yıkılmasına ya da yıkılmamasına karar veriyor. Karar, bir çeşit ölüm işaretleyicisi olan ubiquitin denilen küçük bir proteinin, yıkılacak proteinle kovalent bağ yapmasıyla ilan ediliyor. İsveç Kimya Nobel Komitesi bu işareti ya da etiketi “ölüm öpücüğü” diye adlandırıyor. Protein ubiquitine bağlandığında hemen ölmüyor, ama ubiquitin etiketine sahip oluyor, proteinin kaderine ilişkin mahkeme kararı veriliyor.

Biz kovalent bağlanma sırasında meydana gelen değişimleri hızlandıran enzimleri tanımladıklarını, etki mekanizmalarını çözdüklerini ve bir hedef proteininin çok sayıda ubiquitin molekülü ile etiketlenmesinin, proteinlerin yıkılmasından sorumlu proteaz denilen enzimler için işaret olmasına yönelik bir model önerdik. Proteazlar hücrenin infaz bölümü olarak çalışıyor. Proteinin yıkılmasını takiben, ubiquitin başka proteinleri etiketlemek için geri dönüşümü gerçekleştiriyor. İlginç bir şekilde, yargı sisteminde uygulanan mahkeme kararının temyize gidebilmesi gibi, hücre de protein yıkılmadan önce ölüm etiketini uzaklaştırılabiliyor yani temyiz sistemini bir şekilde uygulayabiliyor. Bunun ise proteinin tekrar katlı yapısına dönmesi ve işlevlerini yeniden kazanmasıyla olduğu varsayılıyor, böylece protein yıkılmıyor.

Yıkım İçin Bir Köprü: Ubiquitin

Temelde ubiquitin yıkım için bir köprü. Proteaz için bir tanıma elementi olan ubiquitin, hedef proteini proteaza bağlayan bir yapıştırıcı, iki ortağı bir araya getiren çok yararlı bir köprü. Sürecin sonunda da hedef protein yıkılıyor ve vücut ihtiyacı olmayan bir molekülden kurtuluyor.



Ubikuitin - Proteozom Sistemi

Ubikuitin enzim 1 (E1) tarafından aktive edilir [1] ve enzim 2'ye (E2) transfer edilir [2]. E2 aktif ubikuitini ligaz enzimine (E3) bağlı hedef proteine aktarır. Bu aktarım ya doğrudan [3] ya da E3 aracılığıyla ek ara basamak [4, 4a] ile gerçekleşir. Ubikuitin moleküllerinin birbirine başarılı bir şekilde bağlanması sonucunda poliubikuitin zinciri oluşur ve bu zincir oluşumu 26S proteozom için proteinin yıkılma işaretidir [5]. Protein peptidlere yıkılır [6] ve ubikuitin tekrar kullanılmak üzere serbest kalır [7]

Kravtsova-Ivantsiv, Y., Cohen, S., Ciechanover, A., "Modification by single ubiquitin moieties rather than polyubiquitination is sufficient for proteasomal processing of the p105 NF-κB precursor", *Molecular Cell*, Cilt 33, s. 496-504, 2009.

Parkinson hastası bir kişinin beyin dokusunun floresan geri alan mikrofotografisi. Ubikuitin (kırmızı), hücre çekirdeği (mavi) bağ dokusu (yeşil). Proteinin yıkılma işlemindeki bir sorunun Parkinson hastalığının gelişimine neden olduğu düşünülmüştür.

Proteinler her zaman sentezleniyor ve yıkılıyorlar, yani dinamik kararlı bir durumda bulunuyorlar. Belirli bir zamana (örneğin, hücre döngüsündeki bir basamağa) ve fizyolojik koşula özgü olarak düzeyleri, yoğunlukları sabit kalıyor. Birçok proteinin düzeyi hücre döngüsü süresince, herhangi bir stres sonrası, açlık ya da besinin yeniden sağlanması gibi değişen koşullar altında farklılaşabiliyor. Yıkım sürecinde bazı proteinlerin aşırı yıkımı ve dolayısıyla seviyelerindeki azalma ya da diğerlerine göre daha yavaş yıkımı ve seviyelerindeki artış gibi bozukluklar ise hastalıkların gelişmesine neden olabiliyor. Örneğin ubikuitin birleşme mekanizması uyarıldığında yıkım artabiliyor ya da ubikuitin mekanizmasının bileşenlerinden birinde bir mutasyon olduğunda yıkım azalabiliyor.

Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıkların neredeyse hepsinde, yıkılması gereken işlevsel olmayan proteinler beyinde birikiyor ve hasara yol açıyor. Araştırmacılar bazı durumlarda, ubikuitin sistemindeki bir hata sonucunda biriken ve kümeleşen proteinlerin belirli özellikleri nedeniyle proteaz tarafından yıkılmadığını belirtiyor.



Ubikuitin sistemindeki bir aksaklıkla ilişkili olarak incelenen hastalık gruplarından biri de kanser. Kanser olgusunda gözlenen kötücül değişiklikler, tipik olarak hücrelerin kontrolsüz bölünmelerinden kaynaklanıyor ve sonuçta tümör gelişiyor. Fakat aynı zamanda bu değişikliklerin başka dokulara da yayılması ve başka tümörlerin gelişmesi de söz konusu olabiliyor. Kötücül hücreler vücudun kalite kontrol mekanizmasından kurtuluyor. Hücrelerin kontrolsüz bölünmelerine neden olan hasar, hasar kontrol noktası metabolik yolunda algılanamıyor ve bu kötücül hücreler elenip yıkılamıyor.

Kanser ve Ubikuitin

Basit bir yaklaşımla hücreyi otomobil gibi düşünelim. Otomobilde bir motor bulunur ve otomobilin hareketi gaz ve fren pedallarıyla kontrol edilir. Otomobilin hız kazanmasını istediğimizde gaz pedalına basarız, yavaşlamak istediğimizde fren pedalına basarız ama ikisine aynı anda basmamız söz konusu değildir. Normal hücreler bir şekilde otomobillere benzer. Bölünmekte olan ve olmayan hücreler iki grup proteini doğru zamanda sentezlerler. İlk grubu oluşturan proteinler, tümör baskılayıcılar ve hücre döngüsü engelleyicileridir ve hücre stresini ya da hücredeki bir hasarı fark ederler. Böylece hücre döngüsünün belli bir noktasında hücrelerin bölünmesini sonlandırarak yavru hücrelerin hasarlı DNA'yı ya da bölünmeye devam etmek gibi bozuklukları taşımasını engellerler. İkinci grubu oluşturan büyümeyi tetikleyici proteinler ve onkoproteinler ise hücrelerin bölünmesini harekete geçirirler. İşte bu nedenle hücre döngüsünü inhibitörleri ve tümör baskılayıcıları otomobilin frenine, büyüme tetikleyici proteinler de gaz pedalına benzerler.

Tümör baskılayıcılar, p53 denen çok önemli kalite kontrol denetleme proteinlerinin ilginç bir grubuna aittir. Bu proteinin rolü, örneğin DNA'da meydana gelen hasarları tespit etmektir. Hasar tespit edildiğinde, p53 kararlı hale gelir, yıkılması önemli ölçüde yavaşlar, seviyesi artar ve hücre bölünmesini durdurur. Daha sonra onarım mekanizmasını etkinleştirir. Hasar onarıldığında, p53 kararlı hale gelir ve yıkılır. Eğer onarılamayacak bir hasar söz konusuysa, p53 apoptosis denilen hücre ölümünü başlatır. Bu kalite kontrol mekanizması sağlığımız için önemlidir. Çünkü genetik materyalimizde yani DNA'da her zaman her türlü değişiklik meydana gelebilir ve milyonlarca hücreyi etkileyebilir.

Eğer ubikuitin sistemi uygun şekilde çalışmazsa ve hücre döngüsü inhibitörleri ya da tümör basıklayıcıları yüksek oranda yıkılırsa, hücrenin frenleri çalışmayacak ve hücre kontrol edilemez şekilde bölünecek. Diğer bir deyişle tümör gelişebilecek. Bu durum otomobilin frenlerinin tutmaması anlamına geliyor.

Kalite kontrol mekanizması p53'ün hızlı yıkımı ile ortadan kalkarsa, örneğin hücre DNA'nın yapısında ki bir hasarı taşıyarak bölünmeye devam eder. Böyle bir durum, motorunda ya da direksiyon gibi önemli bir sistemde problem olan bir otomobilin kullanılmaya devam edilmesine benzer. Hasar yavru hücrelere geçtiğinde bu kanserin gelişmesine neden olabilir. Örneğin p53'ün hızlı yıkılmasının ardından gelişen tümöre, Human papillomavirus'ün (HPV) neden olduğu rahim ağzı tümörü bir örnek olabilir. Virüs E6 proteinini kodlar. Bu protein p53 ile gevşek bir bileşik oluşturur. Bu bileşikte p53 ubikuitin sistemi tarafından tanınmayan yeni bir formda bulunur, bu da sistemin yanılmasına yol açar ve p53'ü, anormal, katlı yapısı bozuk, işlevsel olmayan, yabancı, yıkılması gereken bir protein olarak tanımlar. Virüs bu yolu kendinin kopyalanmasını ve çoğalmasını garantiye almak için bir önlem olarak geliştirmiştir. Aksi takdirde, p53'ü ortamdaki uzaklaştırılmazsa, hücre virüsün saldırısını fark eder ve p53 kontrol noktası metabolik yolunu etkinleştirerek ya hücre DNA'sına dahil olan virüs DNA'sının neden olduğu hasarı onarır ya da virüs tarafından istila edilen hücreyi intihara zorlar. p53 metabolik yolunu etkisiz hale getirmek, virüsün engelsiz olarak çoğalmasını garanti altına almak için geliştirdiği bir yoldur. p53 metabolik yolunun hasarı ve kendini hücrelerde güvenle çoğaltmasıyla virüs amacına ulaşacak ve kanserin gelişmesine neden olacaktır.

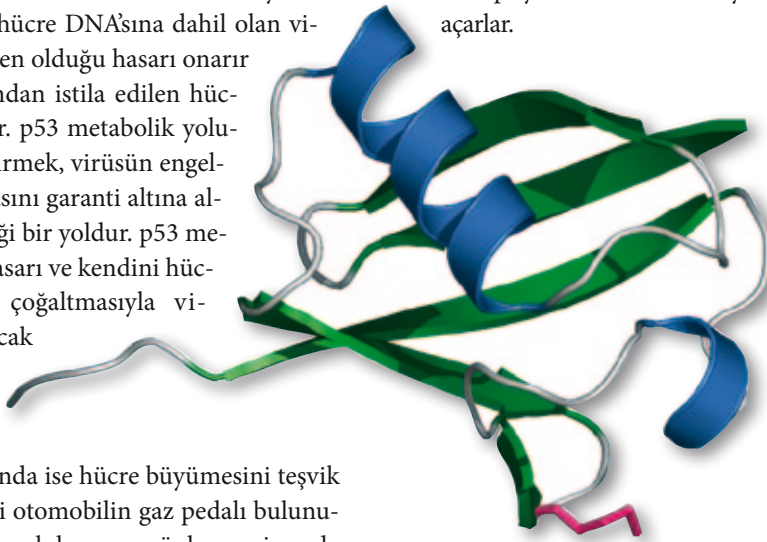
İşin diğer tarafında ise hücre büyümesini teşvik eden faktörler yani otomobilin gaz pedalı bulunuyor. Bu faktörlerin yıkılmasının önlenmesi ya da yavaşlatılması bu proteinlerin birikmelerine neden olur ve yine kanser gelişebilir. Bu proteinler aşırı faaliyetleri nedeniyle onkogenik proteinler olarak adlandırılırlar. Onkogenik kelimesi Yunanca tümör

anlamına gelen "oncos" kelimesinden türetilmiştir. Onkogenik proteinlerden biri bağırsak epitel hücrelerinin gelişmesi ve farklılaşmasında rol oynayan Beta-katenindir. Beta-kateninin hızlı yıkılmasından dolayı seviyesi çoğu zaman düşüktür. Ancak Beta-kateninin yıkılma işaretinde ya da yıkımı için hedef olarak fark edilme mekanizmasında meydana gelen bir mutasyon sonucunda kötücül değişimler gerçekleşir. Otomobil benzetmesini tekrar kullanırsak, gaz pedalının kontrolsüz bir şekilde kullanıldığı durum ortaya çıkar.

Ubikuitin sistemi ile ilgili hastalıkların tedavisine yönelik ilaçlar piyasada bulunuyor. Örneğin kemik iliği kanserinin tedavisi için bir ilaç geliştirilmiş. Ancak ubikuitin mekanizmasının altında yatan hastalıklar için yeni ilaçların keşifleri konusunda araştırmalar ve deneysel çalışmalar devam ediyor.

Transkripsiyon Faktörleri

Transkripsiyon, DNA'da bulunan genetik bilginin (bir mesajcı RNA aracılığıyla) bir proteine çevrilmesinin yani protein sentezinin ilk aşamasıdır. Transkripsiyon faktörleri protein sentezi sırasında DNA'daki genetik bilgiyi okuyup yorumlayan protein gruplarından biridir. DNA'ya bağlanırlar ve gen transkripsiyonunun artması veya azalmasına yol açarlar.



Kaynaklar
Prof. Aaron Ciechanover'ın konuşma notlarından özet çeviri.

Ubikuitin küreleri

Ubikuitin modeli

Anahtar Kavramlar

Hücre döngüsü

Hücrenin içeriğini iki katına çıkararak ve ardından iki yavru hücreye bölünerek çoğaldığı süreç.

Lizozom

Hücrede makromoleküllerin parçalanmasında kullanılan hidrolitik enzimlerin bulunduğu zarla çevrili kesedir.

Kovalent bağ

Kovalent bağ atomlar arasında elektronların ortaklaşa kullanılmasıyla oluşur.