



Foto: pixabay.com

# Syreanpassning

## – en livsviktig förmåga

Text: Lisa Reimegård



*Våra celler behöver syre för att skapa användbar energi av den föda vi får i oss. Om syrenivåerna sjunker är det livsnödvändigt att detta upptäcks och att åtgärder vidtas. Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin handlar om de molekylära mekanismer som ansvarar för detta.*

När cellerna bygger ihop atomer till molekyler, när muskler, hjärna, njurar och så vidare arbetar – i en mängd situationer behöver cellerna energi. Här spelar molekylerna ATP en avgörande roll genom att förse cellerna med denna energi. Men för att kunna omvandla näringsämnen i maten till ATP behövs syre. Det är därför syre är så viktigt för våra celler.

Ibland sjunker syrenivåerna i kroppen, både under normala omständigheter och vid skador eller sjukdom. Till exempel gör det minskade lufttrycket när vi befinner oss på hög höjd att vi får i oss mindre syre. Och i skelettmuskeln kan syrebrist, eller hypoxi som det också kallas, uppstå vid ansträngning. Hos patienter med kronisk njursvikt kan syrenivåerna sjunka på grund av för få röda blodkroppar. I normalt fungerande njurar produceras nämligen hormonet EPO, som aktiverar bildning av röda blodkroppar – vilka behövs för att transportera syret i kroppen.

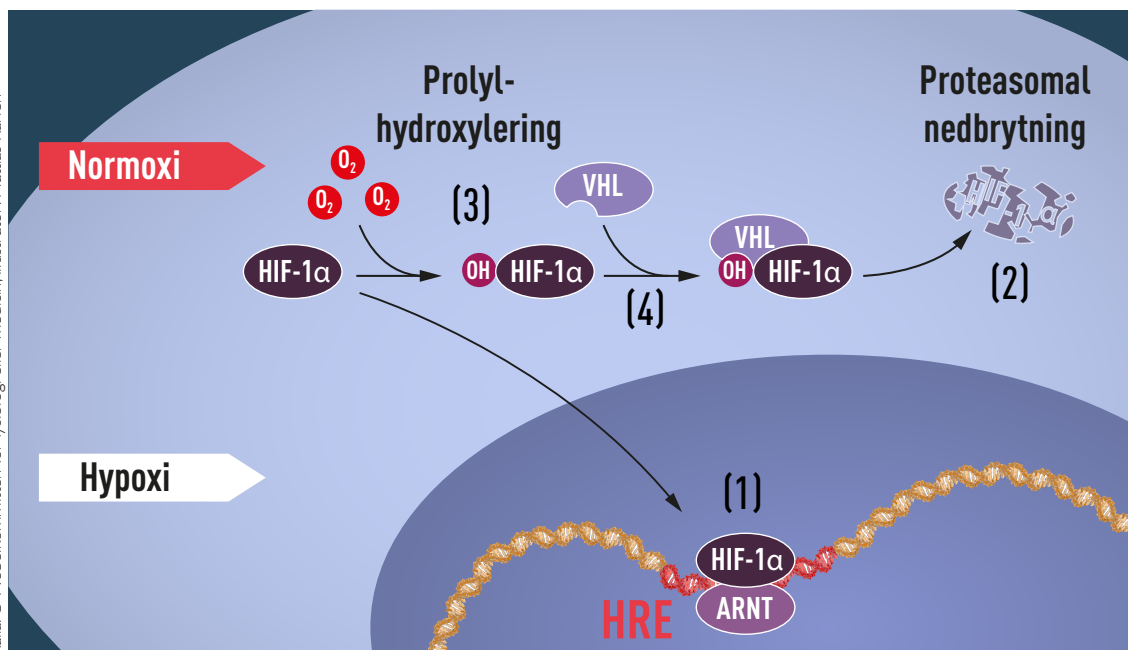
Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2019 tilldelades tre forskare som har tagit reda på hur djurceller märker av att syrenivåerna förändras och hur de hanterar dessa nya förhållanden.

– Upptäckterna är viktiga eftersom de förklarar en av de absolut mest centrala uppgifter en cell har, att känna av hur mycket syre som finns tillgängligt och sedan anpassa hela den molekylära responsen till detta, säger Randall Johnson, professor i molekylärbiologi och hypoxins biologi vid Karolinska institutet och professor i molekylär fysiologi och patologi vid University of Cambridge i Storbritannien.

Han är en av de 50 ledamöterna i Nobel-församlingen vid Karolinska Institutet, som utser Nobelprispristagarna, och är själv verksam inom detta forskningsområde. Läs mer om detta i rutan på sidan 18.

### EPO-genen central

Flera processer och funktioner i kroppen anpassas efter hur mycket syre som finns tillgängligt, till exempel vår andning, cellernas ämnesomsättning, sårhäkning, blodkärlsbildning och produktionen av röda blodkroppar. Som nämndes gynnar hormonet EPO bildningen av röda blodkroppar och EPO-genens uttryck varierar beroende på syrenivåerna i cellen.



## Så här anpassar sig celler efter syrenivån

Vid syrebrist, hypoxi, i celler, vävnader eller organismer sker en anpassning till detta tillstånd, bland annat genom att ett visst proteinkomplex, HIF, binder in till DNA-sekvensen HRE. Denna sekvens finns på flera ställen i genomet hos djurceller och påverkar hur mer än 300 olika gener uttrycks. HRE är en så kallad enhancer, en "förstärkare", det vill säga en DNA-sekvens med förmågan att öka genuttrycket för en specifik gen när ett visst protein, i det här fallet HIF, binder in.

Ett välkänt exempel på en HIF-reglerad gen är *EPO*. Vid syrebrist binder HIF till HRE-sekvensen i anslutning till *EPO*-genen. Detta medför att uttrycket av *EPO*-genen ökar och nivåerna av hormonet EPO stiger. Hormonet aktiverar i sin tur nybildning av röda blodkroppar i benmärgen, vilket resulterar i att blodets syretransporterande förmåga ökar.

Proteinkomplexet HIF består av två olika proteiner, HIF-1 $\alpha$  och ARNT (1). Dessa är båda vad man kallar transkriptionsfaktorer, det vill säga proteiner som kan binda till DNA och påverka hur gener uttrycks. Något som skiljer HIF-1 $\alpha$  och ARNT åt är dock att mängden HIF-1 $\alpha$  styrs av syrenivåerna i cellen.

Närvaron av syre, normoxi, leder nämligen till att HIF-1 $\alpha$  bryts ner och förstörs i det som kallas proteasomen (2). Läs mer om proteasomer i rutan nedan. Vilken roll spelar då syret vid nedbrytningen?

Syret gör att HIF-1 $\alpha$  hydroxyleras, det vill säga tillförs en hydroxylgrupp, en OH-grupp (3). Därefter kan ytterligare ett protein, VHL (4), se till att HIF-1 $\alpha$  märks med en speciell polypeptid, ubiquitin, som signalerar att HIF-1 $\alpha$  ska förstöras i proteasomen.

Vid låga syrenivåer sker ingen hydroxylering och polypeptiden binder inte in. HIF-1 $\alpha$  skyddas därmed från nedbrytning – och kan, i komplex med ARNT, binda in till DNA och styra uttrycket av gener som på något sätt är kopplade till cellers respons vid syrebrist.

## Ordlista

ARNT: aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator

ATP: adenosintrifosfat

EPO: erythropoietin

HIF: hypoxia-inducible factor

HRE: hypoxia response element

Hypoxi: syrebrist

Normoxi: normal syrenivå

PHD: prolylhydroxylas

VHL: von Hippel-Lindaus

Förkortningarna ovan kan i vissa fall syfta på både ett protein och en gen men i artikeln är alla gener kursiverade.

Det var just *EPO*-genen som två av de tre Nobelpristagarna studerade, Gregg Semenza och Sir Peter Ratcliffe. Den förstnämndes forskargrupp använde sig av genmodifierade möss och lyckades 1992 identifiera den ungefär 50 baspar långa HRE-sekvensen, i anslutning till *EPO*-genen, som behövs för att aktivera genen vid syrebrist (läs mer i rutan ovan).

Båda forskargrupperna visade sedan att HRE-sekvensen kunde reglera genuttryck med hänsyn till syrenivån i en mängd djurcellstyper, inte bara i de celler där EPO produceras. Idag vet vi att HRE påverkar hur mer än 300 olika gener uttrycks.

## Proteasomen

Proteasomer är stora proteinkomplex som bryter ner proteiner märkta med polypeptiden ubiquitin. Vilket protein som märks ut för nedbrytning avgörs framför allt av det så kallade E3-enzymet. Vid nedbrytning av HIF-1 $\alpha$  är det VHL som hjälper E3-enzymet att känna igen HIF-1 $\alpha$ . En mänsklig cell innehåller cirka 30 000 proteasomer. Forskarna bakom upptäckten av ubiquitinmedierad proteinnedbrytning tilldelades Nobelpriset i kemi 2004.

Gregg Semenzas forskargrupp identifierade senare även proteinkomplexet HIF, som binder till HRE-sekvensen vid syrebrist och därigenom styr genuttrycket. De kunde också visa att HIF består av de två proteinerna HIF-1 $\alpha$  och ARNT.

## Regleringen av HIF-1 $\alpha$ avslöjas

Den tredje Nobelpristagaren, William Kaelin Jr, studerade von Hippel-Lindaus sjukdom, ett ärftligt syndrom som orsakas av mutationer i *VHL*-genen och innebär en starkt ökad risk att utveckla tumörer. Hans forskargrupp kunde 1995 visa att *VHL*-proteinet hämmar tumörtillväxt. Tillsammans med andra upptäckte de senare att flera gener som aktiveras vid syrebrist uttrycks extra mycket i celler som saknar en funktionell *VHL*-gen – men att uttrycksnivåerna återställs då en fungerande *VHL*-gen sätts in. Det tycktes således finnas en koppling mellan *VHL* och cellrespons vid syrebrist men hur såg mekanismen ut?

År 1999 kunde Sir Peter Ratcliffes forskargrupp visa att *VHL* krävs för nedbrytningen av HIF-1 $\alpha$ . Två år senare, 2001, publicerade både William Kaelin Jr och Sir Peter Ratcliffe med kollegor varsin artikel i samma nummer av *Science* som förklarade syrets roll i det hela: syre behövs för att *VHL* ska kunna interagera med HIF-1 $\alpha$  och därmed orsaka nedbrytning av HIF-1 $\alpha$  under normala syrenivåer (läs mer om detta i anslutning till figuren på föregående sida). Samma år identifierades även *PHD*-generna, som ger upphov till de enzymer som också behövs i processen som leder till nedbrytning av HIF-1 $\alpha$ .

## Läkemedelsutveckling pågår

En mängd forskningsprojekt är nu igång för att utveckla läkemedel med hjälp av de kunskaper vi har idag om hur celler känner av och anpassar sig efter syretillgång. Till exempel pågår det kliniska prövningar med potentiella läkemedel som hämmar *PHD*-enzymerna, för behandling av anemi, blodbrist. Blodbrist innebär att det finns för få röda blodkroppar i blodet och som nämnts tidigare är nybildning av röda blodkroppar något som ökar när produktionen av *EPO* stiger. Om *PHD*-enzymerna hämmas bryts mindre mängd HIF-1 $\alpha$  ner. Det medför att HIF kan binda till DNA-sekvensen HRE och främja *EPO*-genens uttryck och därmed indirekt öka bildningen av röda blodkroppar.

### Läs mer

Nobelprisen beskrivs på [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

Von Hippel-Lindaus sjukdom beskrivs på Socialstyrelsens hemsida, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

## Immunförsvaret och syrebrist

Syrenivåerna och förekomsten av proteinkomplexet HIF påverkar cellerna i vårt immunsystem på ett komplicerat sätt. Detta är av betydelse till exempel vid cancer. Randall Johnson, professor vid Karolinska institutet och University of Cambridge, vill finna sätt att påverka hur immunförsvaret styrs av syre och syrebrist, för att bättre kunna behandla patienter med cancer. Hans forskargrupp har till exempel visat att HIF spelar en avgörande roll vid immunterapi. Randall Johnson studerar även vilken roll HIF spelar vid organtransplantation.

## Övning om ögonens blodkärl

Retinopathy of prematurity (ROP) är en av de vanligaste orsakerna till blindhet hos barn och orsakas av att blodkärlen som syresätter näthinnan växer på ett felaktigt sätt och bildar för många och lättblödande blodkärl. Sjukdomen drabbar barn som föds mycket för tidigt och orsaken till uppkomsten av sjukdomen har att göra med syrenivån kring näthinnan. Under fosterutvecklingen bildas de blodkärl näthinnan behöver för att cellerna i näthinnan ska fungera normalt. Processen är strikt reglerad för att näthinnans blodkärl ska vara precis lagom många och rätt organiserade. En viktig faktor som reglerar utvecklingen av blodkärl är syrenivån. När celler i ögat upplever låga nivåer av syre, hypoxi, kommer detta att stimulera blodkärl att växa mot de syrefattiga områdena i ögat för att på så sätt garantera att dessa celler får det syre de behöver. Detta sker genom att hypoxi förhindrar att HIF1- $\alpha$  i cellerna bryts ner: HIF1- $\alpha$  kan då aktivera produktion av ett protein som kallas VEGF, som skickas ut från cellen och stimulerar nya blodkärl att bildas och att växa mot cellerna som upplever hypoxi. Om ett barn föds för tidigt, innan näthinnekärlen hunnit utvecklas klart, störs den noggranna kontrollen av blodkärlsbildningen vilket orsakar de problem som i slutändan leder till blindhet. På Bioresurs hemsida, i anslutning till detta nummer, finns en övning som visar hur syrenivån påverkar blodkärlens utveckling och hur en störning i denna process kan orsaka stora problem.

Övningen är framtagen av Sofie Mellberg, lektor i biologi på Rosendalsgymnasiet i Uppsala.



Normalt öga. Foto: National Eye Institute, National Institutes of Health, flickr.com, CC BY-2.0 (bilden är beskuren)