

Gizemli COVID-19 Belirtilerinin Arkasındaki Mekanizma

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Ciddi ve uzun COVID-19 sorunu yaşayan hastalarda sıklıkla pıhtı sorunu gözlemlendi. Sorunun kaynağını araştıran İsveç'teki Linköping Üniversitesindeki (LiU) araştırmacılar, vücudun bağışıklık sisteminin SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyindeki diken proteinini etkileyerek amiloid adı verilen yanlış katlanmış bir diken proteinin üretimine yol açabileceğini keşfettiler. Zararlı amiloid üretimi ile COVID-19 semptomları arasında olası bir bağlantının keşfi, *Journal of American Chemical Society* dergisinde yayımlandı.

Ciddi ve uzun COVID-19 sorunu yaşayan kişilerde akciğer dışındaki organlar ciddi şekilde etkilenebiliyor. Karmaşık semptomlar; örneğin kalp, böbrekler, gözler, burun ve beyindeki hasar ve ayrıca pıhtı problemi bazen devam edebiliyor. Hastalığın vücudu neden bu şekilde etkilediği büyük ölçüde bir gizem olarak kalmıştı. Şimdi ise LiU'daki araştırmacılar, daha önce hiç tanımlanmamış ve bu gizemi açıklamanın bir parçası olabilecek biyolojik bir mekanizma buldular. Araştırma

ekibi, en bilinen örneği beyindeki Alzheimer hastalığı olan yanlış katlanmış proteinlerin neden olduğu hastalıkları araştırıyor. Bilim insanları, COVID-19'un semptomları ile yanlış katlanmış proteinlerin neden olduğu hastalıklarda görülenler arasında birçok benzerlik olduğunu tespit etti. Proteinlerin işlevleri, proteinlerin üç boyutlu bir yapı kazanması için belirli şekillerde katlanmasıyla ilişkilidir. Bir protein bu şeklin yanı sıra alternatif bir şekil de alabilir. Otuzdan fazla farklı proteinin, hastalıkla ilişkili bu tür alternatif forma sahip olduğu biliniyor. Bu alternatif katlanmış protein, amiloid olarak biliniyor. LiU araştırmacıları, COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2'nin amiloid oluşturabilen bir protein içerip içermediğini merak etti. Çalışmaları sırasında, virüsün vücut hücreleriyle etkileşime girmek ve onları enfekte etmek için kullandığı virüsün yüzeyindeki diken proteinle özellikle ilgilendiler.

Araştırmacılar, bilgisayar simülasyonlarını kullanarak, koronavirüsün diken proteininin

potansiyel olarak amiloid üretebilecek yedi farklı dizilim içerdiğini keşfettiler. Yedi dizilimden üçü, deneysel olarak test edildiğinde amiloid üreten dizi olma özelliklerine sahipti. Elektron mikroskobu altında incelendiğinde uzun iplikler gibi görünen fibriller ürettiler.

Bilim insanları bu fibrillerin nasıl ortaya çıktığını araştırdı. Alzheimer gibi birçok hastalığın vücudun büyük proteinleri daha küçük parçalara ayırması sonucunda, zararlı amiloid üretilen süreçten önce ortaya çıktığı iyi biliniyor. Araştırmacılar, yaptıkları çalışmada, bağışıklık sisteminin beyaz kan hücrelerine has bir enzimin, koronavirüsün diken proteinini kesebileceğini gösterdi. Diken protein kesildiğinde, araştırmacıların analizine göre amiloid oluşturma olasılığı en yüksek olan proteinin aynı parçası üretiliyor. Bu enzim, COVID-19 gibi enfeksiyonlar sırasında erken salınan bir tür beyaz kan hücresinde, yani nötrofillerde büyük miktarlarda üretiliyor. Araştırmacılar, nötrofil elastaz adı verilen bu enzimle saf diken proteini laboratuvar

Bir elektron mikroskobu kullanılarak elde edilen SARS-CoV-2 virüsünün diken proteininin amiloid görüntüsü. Diken protein, test tüplerinde nötrofil elastaz enzimi ile karıştırıldığında, COVID-19 hastalarında bozulmuş kan pıhtılaşmasına neden olabilecek dallı protein fibrilleri oluştu.

Magnification: 15000 x
High Voltage: 80 kV

200 nm

ortamında bir araya getirdiklerinde, olağan dışı fibriller üretildiğini gördüler.

Linköping Üniversitesi Fizik, Kimya ve Biyoloji Bölümünden Prof. Dr. Per Hammarström, amiloid üreten SARS-CoV-2 diken proteininden ve parçalarından kaynaklanan bu kadar mükemmel ve müthiş fibriller görmediklerini ancak tam boyutlu diken proteininden başlayan fibrillerde dallanma yapısının gözlemlendiğini söylüyor. Oysa amiloidlerin genellikle böyle dallanmadıklarını belirten Hammarström, bunun diken proteininin özelliklerinden kaynaklandığına inandıklarından söz ediyor.

Güney Afrikalı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışma da dâhil olmak üzere, önceki araştırmalar, diken proteininin küçük kan pıhtılarının üretiminde rol oynayabileceğini gösteriyor. Kan, bir damar hasar gördüğünde kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan fibrin proteinini içerir, fibrin sayesinde hasarlı bölge kapanır ve kanama durur. Yara iyileşmeye başladığında, pıhtının kanda da bulunan plazmin tarafından parçalanması gerekir. LiU'daki araştırmacılar, test tüplerinde bu bileşenlerle diken proteininden amiloid üreten protein parçalarını karıştırdılar ve daha sonra üretilen fibrin pıhtısının plazmin tarafından

olağan şekilde parçalanmadığını gördüler. Bu yeni keşfedilen mekanizma, hem ciddi hem de uzun COVID-19 sorunu yaşayanlarda gözlemlenen benzer mikro kan pıhtılarının üretiminin nedeni olabilir.

Bu araştırma, diken proteini kendi bağışıklık sistemimizden etkilendiğinde amiloid yapılar üretebileceğini ve bunun potansiyel olarak pıhtı oluşumunu etkileyebileceğini gösteriyor. Araştırmacılar bu keşfin birçok araştırma alanı için önemli olduğuna inandıklarını söylüyor. ■

Kaynaklar

Nyström, S. ve Hammarström, P., "Amyloido genesis of SARS-CoV-2 Spike Protein", *Journal of the American Chemical Society*, Mayıs, 2022.

DOI: 10.1021/jacs.2c03925