

Für die Lehrerfortbildung 2020

W. Martin, Institut für Molekulare Evolution, HHU Düsseldorf

<https://www.molevol.hhu.de/lehrerfortbildung.html>; bill@hhu.de

Seit etwa 400 Millionen Jahren enthält unsere Atmosphäre 21% Sauerstoff (O₂). Wir Menschen benötigen O₂ aufgrund der Atmung in unseren Mitochondrien. Alle vielzelligen Eukaryoten, die das Land bewohnen (Tiere, Pflanzen und Pilze), benötigen Sauerstoff. Der Sauerstoffgehalt der Atmosphäre beträgt mehr oder weniger überall 21%. Nahe dem Gipfel des Mount Everest enthält die Luft ebenfalls 21% O₂, aber dort oben ist eben viel weniger Luft. In ungefähr 8.000 Metern Höhe ist die Luft so dünn, dass sie ungefähr die gleiche Menge an O₂ enthält, als Luft mit nur 6% O₂ auf Meereshöhe. Ein niedriger Sauerstoffgehalt bedingt nicht nur Kurzatmigkeit und Müdigkeit (keine Energie), sondern auch Höhenkrankheit (u. a. Übelkeit) und die Gefahr von Ödem (Flüssigkeitseinlagerung) im Gehirn (Roach & Hackett, 2001). Weil das Gehirn besonders viel Sauerstoff braucht, beeinträchtigt Sauerstoffmangel auch das Urteilsvermögen und die Entscheidungsfindung. Unter einem Sauerstoffgehalt von 6%, welches dem O₂-Partialdruck in einer Höhe von etwa 8.000 m entspricht, steht das Überleben des Menschen auf Messers Schneide (Proffitt, 2005). Mangelnder Sauerstoff ist ein schwerwiegendes, lebensbedrohliches Risiko für Bergsteiger (und Taucher). Bergsteiger bezeichnen deshalb die Höhe über 8.000 Metern aus diesem Grund als „Todeszone“. Wenn ein Mensch aus einem Flugzeug in 8.000 Metern Höhe ohne eine vorherige Akklimatisierung (physiologische Anpassung) aussteigen würde, würde dieser Mensch aus Sauerstoffmangel nach etwa einer Minute ersticken.

Es ist bekannt, dass das Besteigen des Mount Everest tödliche Risiken birgt. Menschen müssen sich an große Höhen langsam gewöhnen. Die Akklimatisierung geht schrittweise und dauert Wochen. Wie, fragt man sich, ist es dann möglich, dass Menschen wie Reinhold Messner den Mount Everest (8.848 m) ohne Sauerstoffmaske besteigen können? Akklimatisierung ist eine physiologische Reaktion, die Hypoxie-induzierte-Effekte sowohl im Blut, als auch in den Muskeln beinhaltet (Schuler et al., 2005; Bigham und Lee, 2014). Niedriger Sauerstoffgehalt induziert eine Reaktion, die bei Tieren in erster Linie durch ein Protein namens **HIF**, für **Hypoxie-induzierter Faktor**, vermittelt wird, das eine Reihe physiologischer Veränderungen hervorruft (Semenza, 2012). Dazu gehört die Erhöhung der Blutgefäßbildung durch Induktion von VEGF, dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, und die Bildung von Erythropoetin, EPO, was wiederum die Anzahl der roten Blutkörperchen erhöht (Haase, 2013). Die Rolle von HIF bei der Akklimatisierung an Höhenlagen ist belegt (Höpfl et al., 2003), wenn

auch nicht in allen Einzelheiten geklärt (Schuler et al., 2005). HIF beeinflusst auch das Wachstum von Krebszellen, wie wir weiter unten sehen werden (Denko, 2008; Semenza, 2012).

Was ist HIF? HIF (für Hypoxie-induzierter Faktor) ist das wichtigste und Haupt-O₂-Sensorsystem in tierischen Zellen. HIF ist ein Protein, ein Transkriptionsfaktor, der eine Schlüsselrolle bei der Reaktion von Zellen auf Sauerstofflevel spielt. Der HIF-Reaktionsweg ist in allen Stämmen des Tierreichs vorhanden und funktionsfähig (Rytkönen und Storz, 2011). Er ist sogar bei einfachen Placozoa vorhanden. Die Sauerstoffwerte, bei denen HIF eine Reaktion hervorruft, unterscheiden sich je nach Abstammungslinie. *Caenorhabditis elegans* und andere Würmer, die im Boden leben, leben immer mit niedrigem Sauerstoffgehalt. *Caenorhabditis* bevorzugt einen Sauerstoffgehalt zwischen 7 und 14%. Erst unter 1% O₂ akkumuliert *Caenorhabditis* HIF als Warnsignal (Branicky und Schafer, 2008). Im Gegensatz dazu benötigen Menschen auf Meereshöhe einen Sauerstoffgehalt über etwa 14% für eine intakte Gehirnfunktion und eine gute Entscheidungsfähigkeit (Niedermeier et al., 2017). Über 300 Menschen haben den Versuch Mount Everest zu besteigen nicht überlebt, entweder wegen Sauerstoffmangel im Körper, wegen schlechter Entscheidungen (Sauerstoffmangel im Gehirn), oder wegen der Kombination beider Faktoren.

Es wird vermutet, dass HIF an der Akklimatisierung des Menschen an große Höhenlagen beteiligt ist (Schuler et al., 2005). Es ist jedoch nicht einfach die Rolle von HIF genau zu bestimmen. Genetische Studien von HIF-Genen bei Menschen, die in Tibet und den Anden leben, haben keine Anzeichen für positive Selektion ergeben (Bigam und Lee, 2014). Es ist zu beachten, dass man ohnehin keine Anzeichen für Selektion in HIF erwarten würde, wenn das Protein von Tieflandbewohnern (wie Reinhold Messner) seine Aufgabe (Genaktivierung über DNA-Bindung) genauso gut erfüllt, wie das von tibetischen Hochlandbewohnern.

Wie funktioniert HIF? HIF erfasst O₂ über einen Mechanismus, an dem Prolyl-Hydroxylasen beteiligt sind (dieselbe Enzymfamilie, die Kollagen hydroxyliert und somit Bindegewebe festigt) (Semenza, 2012; Samanta und Semenza, 2018). HIFs sind obligate Heterodimere, die aus einer sauerstoffregulierten HIF- α -Untereinheit und einer stabilen HIF- β -Untereinheit bestehen. HIF- α und HIF- β selbst müssen nicht induziert werden, sie werden konstitutiv exprimiert, können aber induziert werden (Semenza 2012; Schuler et al., 2005). HIF- α -Untereinheiten heterodimerisieren mit den konstant exprimierten HIF- β -Untereinheiten. Wenn sich dieses Dimer akkumuliert, bindet es an sog. HREs (engl. *hypoxia response elements*), was zu einer erhöhten Transkription von Genen führt, die einer geringen Sauerstoffkonzentration entgegenwirken. Der Schlüssel zur HIF-Aktivierung liegt darin, dass

sich unter normalen O₂-Werten kein HIF akkumuliert. Dies liegt daran, dass HIF- α ein gutes Substrat für Prolyl-Hydroxylasen (PHDs) ist, die Prolinreste in HIF- α in einer Reaktion hydroxylieren, die O₂ als Substrat benötigen. Hydroxyliertes HIF- α bindet ein Protein namens von Hippel-Lindau (VHL), das wiederum eine Ubiquitin-Protein-Ligase rekrutiert, die Ubiquitin an den HIF-VHL-Komplex bindet. Die Ubiquitinierung ist ein Prozess, der den Komplex für den Abbau im Proteasom (einem großen Proteinverdauungskomplex) markiert. Wenn O₂ vorhanden ist, wird HIF- α abgebaut und das Heterodimer wird nicht gebildet. Hypoxie-induzierte Gene bleiben in Gegenwart von O₂ inaktiv, da der Aktivator HIF in Gegenwart von Sauerstoff durch den Hydroxylierungsmechanismus abgebaut wird, an dem O₂ direkt als Substrat beteiligt ist (Fandrey et al., 2006). Wenn O₂ fehlt, wird HIF- α nicht hydroxyliert (weil es kein O₂ für die Hydroxylierungsreaktion gibt), das HIF- α - β -Dimer akkumuliert und wenn es akkumuliert, aktiviert es Gene, die physiologische Reaktionen auslösen (Semenza, 2012; Samanta und Semenza, 2018).

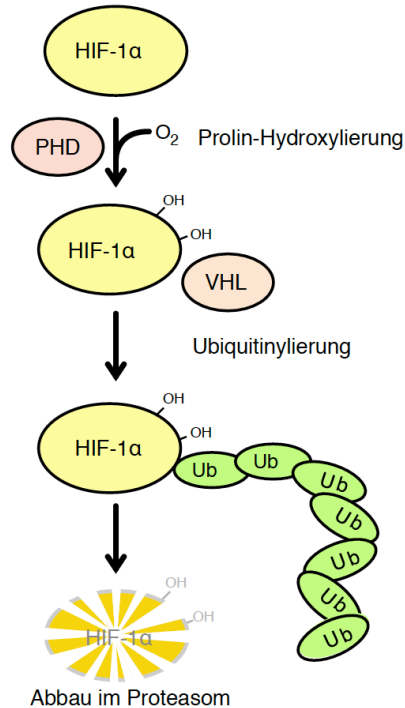
Warum ist HIF für Krebs so entscheidend? Es gibt viele Untersuchungen zur Rolle von HIF bei Krebs-Erkrankungen (Denko, 2008; Semenza, 2012). Wenn solide Tumore wachsen, neigen sie dazu, sich von der Versorgung mit Nährstoffen für das Wachstum, insbesondere O₂ und Glukose, welches über Blutgefäße zugeführt wird, abzutrennen. Eine entscheidende *physiologische* Rolle von HIF in großen Höhenlagen besteht darin, dass es die Angiogenese induziert, den Prozess der Kapillarneubildung. Dies ist ein wesentlicher Bestandteil des Akklimatisierungsprozesses, der eine geringe Sauerstoffversorgung der Luft durch eine erhöhte Zufuhr von (sauerstoffarmem) Blut in den Geweben ausgleicht. Diese Angiogenese-fördernde-Aktivität von HIF ist im Tumorgewebe problematisch, da sie eine Vaskularisierung (die Versorgung eines Gewebes mit Blutgefäßen) induziert und somit die Blutversorgung und Nährstoffversorgung des Tumors erhöht (Krock et al., 2011; Semenza, 2012). Dies geschieht, weil der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF, der die Vaskularisierung reguliert, eines der Gene ist, die über den HIF-Reaktionsweg aktiviert werden (Hashimoto und Shibasaki, 2015). Krebs ist keine einfache Krankheit, aber HIF ist an vielen Aspekten des Zellwachstums in Tumoren beteiligt (Samanta und Semenza, 2018), und HIF ist direkt an der aeroben Glykolyse beteiligt, aus der die Krebszellen ihr ATP gewinnen. Für seine Arbeiten zu HIF wurde Gregg Semenza 2019 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/semenza/facts/>).

Für eine Übersicht zum Thema Sauerstoff während der Evolution:

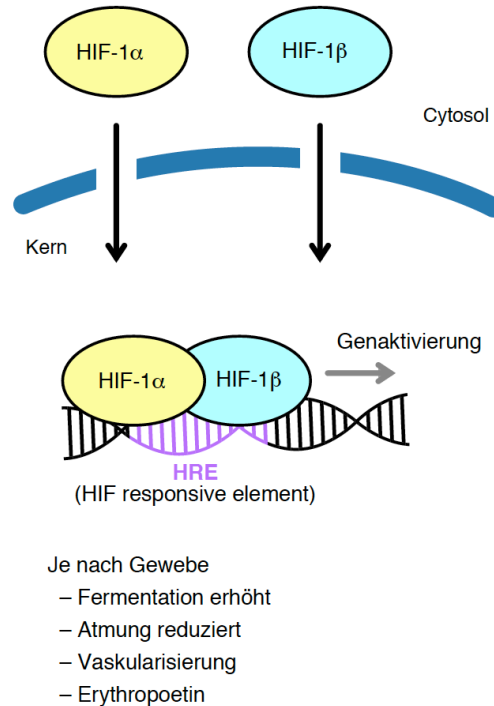
Zimorski V, Mentel M, Tielens AGM, Martin WF: Energy metabolism in anaerobic eukaryotes and Earth's late oxygenation. *Free Radicals Biol. Med.* 140:279–294 (2019).

HIF (Hypoxia Induced Factor)

Sauerstoff vorhanden:
HIF-1 α wird
hydroxyliert und abgebaut



Sauerstoff fehlt:
HIF-1 α wird nicht abgebaut,
aktiviert Gene im Kern



Literatur:

- Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: Forward genetics meets the HIF pathway. *Genes & Dev.* 2014; 28: 2189–204.
- Branicky RS, Schafer WR. Oxygen homeostasis: How the worm adapts to variable oxygen levels. *Curr Biol.* 2008; 18: R559–R560.
- Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8: 705–713.
- Haase, VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013; 27: 41–53.
- Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch. *Front Pediatr.* 2015; 3: 33.
- Höpfel G, Ogunshola O, Gassmann M. 2003. Hypoxia and high altitude. The molecular response. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 543: 89–115.
- Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: Good and evil. *Genes Cancer.* 2011; 2: 1117–1133.
- Proffitt F. Science in the 'death zone'. *Science.* 2005; 308: 1541–1542.
- Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: Acute mountain sickness. *J Exp Biol.* 2001; 204: 3161–3170.
- Samanta D, Semenza GL. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. *Biochim Biophys Acta Rev Canc.* 2018: 15–22.
- Schuler B, Lundby C, Gassmann M. HIF-1 and the adaptation of man to high altitude. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie.* 2005; 53: 82–87.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012; 148: 399–408.