

Hipoksiye Karşı Hücrel Cevabın Düzenleyicisi: HIF-1 Regulator of Cellular Response to Hypoxia

Nilüfer Şahin Calapoğlu

Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Oksijen hücrel metabolizma ve bioenerjetik olaylarda önemli bir substrattır. Oksijen yetersizliği canlı hücrelerde strese yol açar. Düşük oksijen seviyelerinde yani hipoksik koşullarda hücreler bir seri adaptif cevap geliştirirler. Bu durum mTOR sinyal yolağı ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) tarafından regüle edilen birçok gen tarafından koordine edilir. HIF proteinleri bu durumu atlatmak ve hayatta kalabilmek için hücrelerde, dokularda ve organizma boyutunda kritik adaptasyonları yönetmektedirler. Heterodimerik yapıya sahip hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1) nükleusa sahip memeli hücrelerinde temel transkripsiyon faktörü olarak çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), von Hippel-Lindau tümör supressör protein (pVHL)

Abstract

Oxygen is an essential nutrient that serves as a key substrate in cellular metabolism and bioenergetics. O₂ deprivation creates stress in living cells. During low O₂ (hypoxic) conditions, cells activate a number of adaptive responses. The events are coordinated by various cellular pathways including mTOR signaling, and regulation of several genes by hypoxia inducible factor (HIF). HIFs direct critical adaptations to enable cells, tissues, and organisms to survive and thrive in these conditions. Heterodimeric transcription factor hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) functions as a master regulator of oxygen homeostasis in almost all nucleated mammalian cells, regulating the expression of a myriad of genes.

Key words: Hypoxia, Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), von Hippel-Lindau tumor suppressor protein (pVHL)

Kabul tarihi: 14.01.2016

Giriş

Oksijen, tüm hücrel fonksiyonların gerçekleşmesi için gerekli temel moleküldür. Laboratuvar ortamında kültüre edilen hücreler deniz seviyesinde yaklaşık 150 mmHg PO₂'ye karşılık gelen %21'lik oksijen konsantrasyonuna ihtiyaç duyarken; insan vücudundaki hücreler normoksik şartlarda (100-40 mmHg)'lık bir oksijen konsantrasyonunda yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Oksijen konsantrasyonunun azalarak kritik eşik değer olan %6'nın altına düştüğü; organ, doku ve hücrelerin fonksiyonlarının duraksadığı ve hatta bozulduğu durumlar ise hipoksik koşullar olarak ifade edilmektedir (1).

Hipoksik koşullarda yaşamlarını sürdürebilmek için hücreler anjiogenezi, demir metabolizmasını, glikoz metabolizmasını, hücre proliferasyon ve sağ kalımını kontrol eden bir seri genin transkripsiyonuna gerek duyar. Bu hücreler tarafından hipoksik koşullarda sentezlenen bir transkripsiyon faktörü olan "hipoksi ile indüklenen

faktör (HIF)" proteini, hedef genlerin enhancer bölgesinde bulunan ve hipoksiye cevap elementi (HRE) olarak tanımlanan 5'-(A/G)CGTG-3' dizisine bağlanarak ifade edilmelerini sağlamaktadır (2).

Bugüne kadar tanımlanmış üç tip HIF proteini vardır: HIF-1, HIF-2 ve HIF-3. Her üç protein de dimerik yapıya sahip ökaryotik transkripsiyon faktörleridir. Proteinlerin α -alt üniteleri birbirinden farklılık gösterirken (HIF-1 α , HIF-2 α , ve HIF-3 α); β -alt üniteleri birbirinin aynı (ARNT) yapıdadır. Dokularda hipoksiye karşı ilk 24 saatten daha kısa bir süre içinde gelişen hızlı cevabı HIF-1 α koordine etmektedir (3).

HIF-1 yapısı

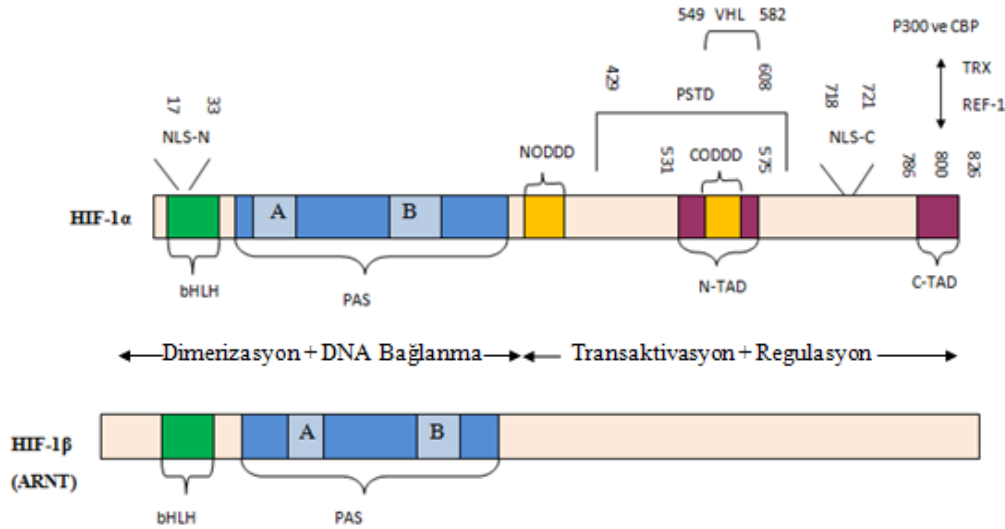
1992 yılında Semenza ve Wang eritropoietin (EPO)'nin oksijene bağımlı olarak çalışan, çekirdekte yer alan ve hipoksiye cevaben artan bir transkripsiyonel kompleks ile etkileştiğini keşfetmişlerdir. DNA'ya bağlanabilen bu

kompleksi hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) olarak adlandırmışlardır (4).

Tüm hücre tiplerinde ifade edilen HIF-1, 120 KDa α -alt ünitesi ile 91-94 KDa büyüklüğündeki Aril Hidrokarbon Reseptör Nükleer Taşıyıcısı (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator: ARNT) β -alt ünitesinden oluşan bir komplekstir. Oksijen seviyeleri, HIF-1 α 'nın protein stabilizasyonunu, hücre içi lokalizasyonunu ve transkripsiyonunu etkilerken; β (ARNT) alt birimi yapısal olarak ifade edilir ve oksijen seviyelerinden etkilenmez (5). Her iki alt ünitesinin de basic-helix-loop-helix (bHLH) ve PER-ARNT-SIM (PAS) bölgeleri içerdiği bilinmektedir. Amino terminal ucunlarında 1-390. aminoasitler arasında bulunan bHLH ve PAS bölgeleri α ve β bölgeleri arasında heterodimer oluşumu ve DNA bağlanması için gereklidir. Sahip olduğu bHLH-PAS domenleri ile HIF-1 yalnızca hayvanlarda bulunan ökaryotik bir transkripsiyon faktörü ailesidir. Her bir alt birim PAS-A ve PAS-B olarak tanımlanan PAS alanları içerir. 531-575. aminoasitler arasında bulunan N-terminal TAD (N-TAD) ile 786-826. aminoasitler arasında yer alan C-terminal TAD (C-TAD) olmak

üzere C-ucu iki transaktivasyon bölgesi (TAD) içerir. Bu transaktivasyon bölgeleri HIF-1'in ko-aktivatörler ile etkileşimini ve transkripsiyonel aktivasyonunu sağlamakla görevlidir. N-TAD oksijen bağımlı parçalanma bölgesi (PSTD:ODDD) ile örtüşen bir alandır. HIF-1 α 'nın oksijen-bağımlı ifadesinden sorumlu ve Pro-Ser-Thr aminoasitlerince zengin olan (ODD) bölgesi, merkezi bölümde 429-608. aminoasitler arasında lokalizedir. Normoksik koşullarda prolin hidroksilaz domeni (PHD) enzimlerince ODD bölgesinde bulunan prolinler hidroksillenerek HIF-1'in degradasyonunu sağlar (6,7,8). C-TAD bölgesi P300/CREB-bağlanan protein (CBP), Ref-1, Jab1, SCR-1 ve TIF2 gibi ko-aktivatörler ile etkileşir. 786-826. aminoasitleri içeren bu bölge ko-aktivatör ile etkileşimi için tiyoredoksin (TRX) ve redoks faktör 1 (REF-1) aracılığıyla sistein 800 rezidüsünden redüksiyonuna gereksinim duyar. HIF-1'in karbon ucunun sonunda bulunan 718-721. aminoasitler arasındaki bölge ise nükleer lokalizasyon sinyalini (NLS) içermektedir (9,10,11) (Şekil 1).

Şekil 1. HIF-1 α ve HIF-1 β 'nin moleküler yapısı



HIF-1 α stabilizasyonunun moleküler mekanizması

HIF-1 α proteininin hipoksik koşullarda sentezi ve stabilizasyonu

Yarılanma ömrü 5 dakika kadar olan HIF-1 α proteini normoksik koşullarda hızla degrade olarak ortamda neredeyse hiç bulunmazken, hipoksik koşullarda stabilize olur ve sitoplazmadan nükleusa

geçerek HIF-1 β ile birleşip HIF-1'i oluşturarak transkripsiyonel aktivite kazanır.

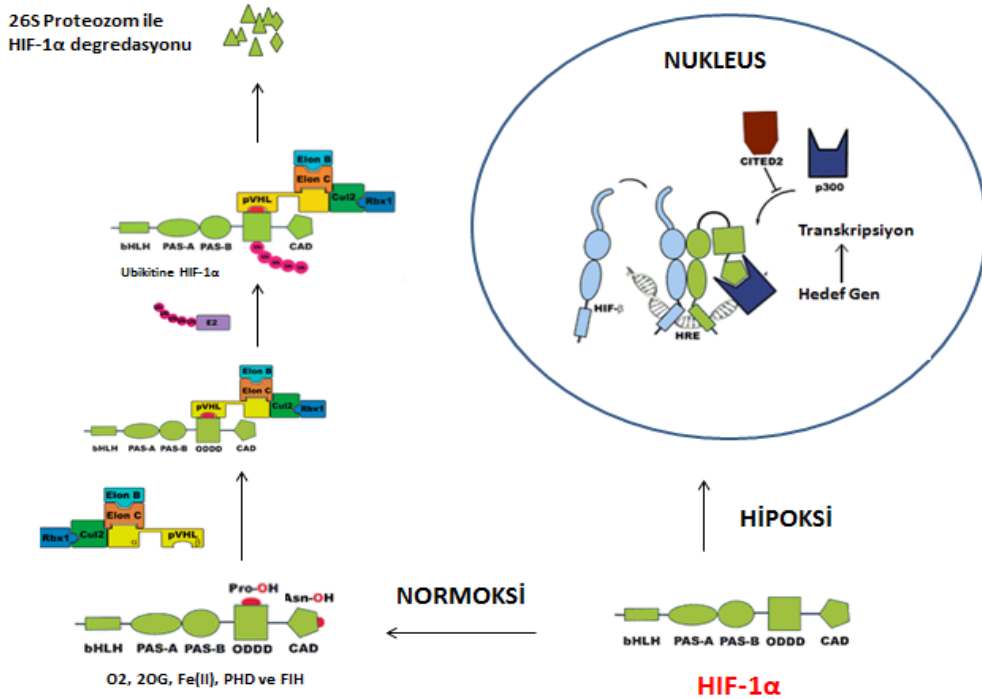
Pro-402 (P402) ve Pro-564 (P564) H hidroksilasyonu

Normoksik koşullarda α alt ünitesi von Hippel-Lindau tümör supressör protein (pVHL) aracılı ubiquitin-proteazom sistemiyle hızlı bir şekilde bozunmaya maruz kalır. pVHL, elongin-C/elongin-

B/cullin-2 ve E3-ubikitin-ligaz kompleksini toplayarak HIF-1 α 'yı 26S proteozomal degradasyon için modifiye eder. Leu-574 rezidüsü HIF-1 α 'nın pVHL tarafından tanınmasını sağlar. Hipoksik şartlar altında ise bozunma süreci engellenir ve HIF-1 α proteini ortamda birikir (12). pVHL ile HIF-1 α 'nın ilişkisi, pirolil hidroksilaz (PHD) veya HIF pirolil hidroksilaz (HPH)'ın aracılık ettiği prolin rezidülerinin post-translasyonel hidroksilasyonu ile gerçekleşir. HIF aktivitesi ilave mekanizmalarla düzenlenebiliyor olmasına rağmen, oksijen seviyelerine bağlı cevapta oksijen bağımlı hidroksilazların temel rolü

oynadıkları düşünülmektedir. HIF-1 α hidroksilasyon için iki bölüm içerir, ODD alanlarının korunmuş LXXLLAP motifi içerisinde bulunan Pro-402 ve Pro-564. Pirolil hidroksilazlar moleküler oksijene, 2-oxoglutarat (2-OG)'a ve Fe(II)'e ihtiyaç duyan dioksijenazlardır. Aktivitesinin oksijen konsantrasyonuna bağlı olarak gerçekleşmesi nedeniyle PHD, oksijen sensörü olarak da tanımlanır. Hidroksilasyon sonucu HIF-1 α kararlılığını kaybeder ve inaktif bir durum alır (13) (Şekil 2).

Şekil 2. Oksijen düzeyine bağlı HIF-1 stabilizasyonu ve transaktivasyonu



Isı şok proteinlerinden Hsp90'ın inhibisyonu O₂/PHD/VHL'den bağımsız olarak HIF-1 degradasyonunun gerçekleşmesine neden olmaktadır. Aktive edilmiş protein kinaz C'nin reseptörü olan RACK1 oksijenden, prolin hidroksilasyonundan ve pVHL'den bağımsız olarak HIF-1 α degradasyonu arttırdığı belirlenmiştir. RACK1 hipoksik ortamda HIF-1 α 'nın PAS-A domeni olarak da bilinen 81-200. rezidülerine bağlanarak stabilizasyonunu sağlayan moleküler bir şaperon olan Hsp90 ile yarışmak sureti ile bunu gerçekleştirir. RACK1 elongin C/B-übikitin ligaz kompleksine bağlanarak degradasyonu başlatmaktadır. RACK1 ve VHL'nin elongin C bağlanma bölgelerinin birbirine benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (14).

HIF-1 α degradasyona uğramazsa; hücrede hızla seviyesi artar, nükleusa geçer, HIF-1 β ile dimerize olur, hedef genin promotor bölgesindeki HRE dizisine bağlanarak hedef genin transkripsiyonunu sağlar.

Asparajin 803 (N803) hidroksilasyonu

Normoksik şartlar altında HIF-1'i İnhibe eden Faktör (FIH-1) C-TAD bölgesi içerisinde bulunan HIF-1 α 'nın Asparajin-803 rezidüsünü hidroksiller. Bu durum, HIF-1 α 'nın CBP/p300 gibi ko-aktivatörlerle etkileşimini engeller. Pirolil hidroksilaz gibi FIH-1de, Fe(II) ve 2-oksoglutarat bağımlı dioksijenaz enzimidir ve demiri +2 durumda tutmak için askorbata gereksinim duyar. FIH-1 de oksijeni substrat olarak kullanıyor olmasından dolayı ikinci bir oksijen sensörü olarak

tanımlanmaktadır. Hipoksi durumlarında ise hidroksilasyon gerçekleşemez ve HIF-1 α ko-aktivatörlerle birleşerek hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu başlatır (15,16,17). Asetillenme ve fosforillenme gibi diğer post-transkripsiyonel modifikasyonlar ise HIF-1 kararlılığını ve aktivitesini artırmaktadır.

Lizin-532 (L532) asetillenmesi

HIF-1 α 'nın ODD alanları ile ilişkili bir başka protein de bir asetil transferaz olan ADP-ribozilasyon faktör domeni proteini 1 (ARD1)'dir. ARD-1 Asetil-CoA'dan bir asetil grubu aktararak HIF-1 α 'nın ODD bölgesinde bulunan Lys-532 rezidüsünü asetiller. Asetileşim sonucu HIF-1 α 'nın yapısal değişimi, pVHL ile ekileşimini ve proteozomal parçalanmasını artırır. ARD-1 oksijene bağlı çalışmamasına rağmen, mRNA ve protein seviyesi hipoksida düşer. Bu da hipoksida normoksiye göre daha az HIF-1 α 'nın asetillenmesiyle sonuçlanarak HIF-1 α seviyesinde artışa neden olur (18).

Threonin-769 (Thr-796) fosforilasyonu

Oksijen sensörü hidroksilazlarca düzenlenen ana mekanizmanın yanı sıra, farklı mekanizmalar da HIF-1 aktivitesinin kontrolünde rol oynamaktadır. Fosforilasyon protein aktivitesinin kontrolündeki esas yöntemdir. HIF-1 α 'nın da MAPK tarafından direkt fosforillendiği bilinmektedir. Fosforilasyon HIF-1 α 'nın kararlılığı veya DNA'ya bağlanma yeteneği üzerine etki etmezken, transkripsiyonel aktivitesini artırır. Bu durum, HIF-1 β 'nin fosforile edilmiş HIF-1 α 'yı tercih ettiği şeklinde açıklanmaktadır. HIF-1 α özellikle Threonin-796 rezidüsünden fosfatlanır. MAPK'nın inhibisyonu HIF-1 transkripsiyonel aktivitesinde düşüşle sonuçlanmaktadır. Kinaz inhibitörleri, HIF-1'in DNA bağlanma aktivitesini ve hipoksik koşullarda stabilizasyonunu bloke ederler. Bu durum HIF-1 aktivitesi için HIF-1 α 'nın fosforilasyonunun önemini ortaya koymaktadır (19).

Ayrıca MAPK yolağının ERK aracılığıyla ko-aktivatör p300'ü fosfatlayarak da HIF-1'in transkripsiyonel aktivitesini artırdığı bilinmektedir.

HIF-1 α proteininin normoksik koşullarda sentezi ve stabilizasyonu

HIF-1 stabilizasyonu ve aktivasyonunda esas rolü oksijen miktarı oynamasına rağmen cevabın şiddeti büyüme faktörüne dayalı sinyal yollarından olan Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt/mTOR tarafından ayarlanmaktadır. Bu yollar hipoksiden bağımsız

olarak normoksik koşullarda HIF-1 aktivitesi üzerinde etkilidirler (20).

PI3K, tirozin kinaz karakterli ve G-protein bağımlı reseptörlerin aldığı uyarılarla aktive olur. Aktif PI3K fosfotidilinositol-4-fosfatı ve fosfotidilinositol-4,5-fosfatı sırasıyla fosfotidilinositol-3,4-fosfata ve fosfotidilinositol-3,4,5-fosfata dönüşümünü katalizler. Bu ürünler fosfotidilinositol-bağımlı kinaz-1'in allosterik aktivatörüdür ve Akt'yi (protein kinaz B) fosforile ederek aktivasyonunu sağlar. Akt'nin hedefleri, apoptoz inhibitörü olan BAD ile hücre döngüsü gelişimi ve ribozomal biyogenez için ihtiyaç duyulan moleküllerden olan FKBP-rapamycin Associated Protein (FRAP)'dir. Bu bulgular PI3K/Akt yolağının hücre çoğalmasını uyarması ve hücre ölümünü inhibe etmesiyle nitelendirilir. Bu yolak PTEN (Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) tarafından ise negatif yönde düzenlenir (21).

PI3K/Akt sinyal yolağındaki PI3K, PTEN ve Akt HIF-1 α 'nın pozitif regülatörleri iken; memelilerdeki rapamycin hedefi bir serin/threonin kinaz olan mTOR ve HDM2 (murine double minute 2 (MDM2)'nin insanlardaki karşılığı) negatif regülatörleridir. Akt tarafından fosfatlanarak aktivite kazanan mTOR'un fosforilasyon hedeflerinin genellikle translasyonla ilgili olması HIF-1 α 'yı translasyona bağlı bir yolak üzerinden etkilediğini düşündürmektedir. P53 de HIF-1 α 'nın negatif regülatörüdür ve aşağı yönlü bu regülasyonda HDM2 de rol oynar. Fakat P53 varlığından veya yokluğundan bağımsız olarak HIF-1 α 'nın HDM2 ile direkt etkileşimde olduğu bilinmektedir çünkü HDM2 Akt'nin hedeflerindedir ve serin166 rezidüsünden fosfatlanarak stabil hale gelir. Hipoksida ve p53 varlığında ise HIF-1 α -HDM2 etkileşiminde p53'ün bir şaperon gibi davranarak, HDM2 aracılı übikitin-proteozomal degradasyonu için HIF-1 α 'yı tanıma görevini üstlendiği düşünülmektedir (22).

Hüresel boyutta hipoksiye maruz kalmak proliferasyon üzerinde ani ve geri dönüşümlü bir etki oluşturur. Replikonlar genişlemeyi birkaç dakikalığına bırakarak G1/S fazı duraksamasına neden olurken, tekrar normoksik koşullara geri döndüğünde yine birkaç dakika içinde eski işleyiş devam eder. Hipoksiye cevaben oluşan G1/S duraksaması p53 tümör supressör gen aracılığıyla olmaktadır. Normoksik koşullarda p53 hücrelerde bir übikitin-ligaz olan HDM2 tarafından degradasyona uğratılarak minimum düzeyde

tutulur. Hipoksik koşullarda ise HIF-1'e dayalı stabilizasyonu nedeniyle hücrelerde p53 ve p53'e bağımlı genlerin seviyesi artar. Hipoksi p53'ün seviyesini HDM2'nin aşağı regülasyonu ile artırır. Ekstrem hipoksik durumlarda hücre o anda S fazında ise p53 birikimi sınırlanır. Bu grup hücrelerde yığılma p53 üzerindeki Serin15'in ATR-bağımlı fosforilasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Reoksijenlenmede ise bir miktar DNA hasarının olduğu ve p53'ün bu kez ATM-bağımlı fosforilasyonunun ve diğer ATM hedeflerinin fosforilasyonunun gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu durum hem ATR hem de ATM'nin solid tümörlerdeki hipoksik durumlarda kritik bir cevap oluşturduklarını ortaya koymaktadır (23).

Şiddetli ve uzun hipoksi durumu apopitozu başlatabilirken, akut ve orta şiddetli hipoksilerde hücreler çevresel strese adapte olarak yaşamlarını sürdürebilirler. Hipoksi durumunda replikasyon duraksar, ATR uyarılır ve p53 fosfatlanarak hücre apopitoza sevk edilir. Yeniden oksijenlenmede kısmi bir DNA hasarı oluşabilir ve sonucunda ATM uyarılır ve yine p53 fosfatlanarak hücre apopitoza sevk edilir. Her iki durumda da eğer P53 mutasyonu veya kaybı söz konusu ise hipoksiye tolerans gelişir (23).

Sonuç

Hipoksi genellikle solid tümör, miyokard enfaktüsü ve inflamasyonda patofizyolojik bir durum olarak ortaya çıkarken; embriyonik gelişim sırasında ve egzersiz yapan kaslarda fizyolojik bir durumdur. Oksijene bağımlı regülasyonu gerçekleşen HIF-1, insan genomundaki tüm genlerin direkt veya indirekt ana düzenleyicidir. Oksijen seviyeleri tüm hücre tiplerinde ifade edilen heterodimer yapıdaki HIF-1 transkripsiyon faktörü proteinin alfa alt ünitesinin stabilizasyonunu, hücre içi lokalizasyonunu ve transkripsiyonunu etkilerken; beta alt birimi yapısal olarak ifade edilmekte ve oksijen seviyelerinden etkilenmemektedir. Hidroksilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve degradasyon gibi birçok adımla stabilizasyonu gerçekleşen alfa alt ünitesi; anjiyogenez, karbonhidrat metabolizması ve inflamasyon üzerindeki etkileri nedeniyle hipoksideki gerçek belirteç görevini üstlenmektedir.

Kaynaklar

1. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology.

TRENDS in Molecular Medicine 2001;7(8):345-50.

2. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:5510-4.
3. Koh MY, Powis G. Passing the button: the HIF switch. Trends in Biochemical Sciences 2012; 37(9):364-72.
4. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Molec cell Biol 1992;12:5447-54.
5. Li H, Ko HP, Whitlock JP. Induction of phosphoglycerate kinase 1 gene expression by hypoxia. Roles of ARNT and HIF1alpha. J Biol Chem 1996;271:21262-7.
6. Jiang BH, Rue E, Wang GL, Roe R, Semenza GL. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1. J Biol Chem 1996;271:17771-8.
7. Arany Z, Huang LE, Eckner R, Bhattacharya S, Jiang C, Goldberg MA, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:12969-73.
8. Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW, Roe R, Semenza GL. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor1 alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. J Biol Chem 1997;272:7987-92.
9. Ruas JL, Poellinger L, Pereira T. Functional analysis of hypoxia-inducible factor-1 alpha-mediated transactivation. Identification of amino acid residues critical for transcriptional activation and/or interaction with CREB-binding protein. J Biol Chem 2002;277:38723-30.
10. Nagy MA. HIF-1 is the commander of gateways to cancer. J Cancer Sci Ther 2011;3(2):35-40.
11. Kallio PJ, Pongratz I, Gradin K, Mcguire J, Poellinger L. Activation of hypoxia-inducible factor 1alpha: posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:5667-72.
12. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of HIF-1 is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:7987-92.
13. Masson N, Willam C, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor-alpha chains activated by prolyl hydroxylation. EMBO J 2001;20:5197-5206.
14. Liu YV, Semenza GL. RACK1 vs. HSP90: competition for HIF-1 alpha degradation vs. stabilization. Cell Cycle 2007;6(6):656-9.

15. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, Whelan DA, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain. *Science* 2002; 295:858-61.
16. Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev* 2001; 15(20):2675-86.
17. Hewitson KS, Mcneil LA, Riordan MV, Tian YM, Bullock AN, Welford RW, et al. Hypoxia inducible factor asparagine hydroxylase is identical to factor inhibiting HIF (FIH) and is related to the cupin structural family. *J Biol Chem* 2002;277:26351-5.
18. Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, Kim SH, Sohn TK, Bae MH, et al. Regulation and destabilization of HIF-1alpha by ARD1-mediated acetylation. *Cell* 2002;111:709-20.
19. Bardos JJ, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: A complex network. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1755:107-20.
20. Paez JG, Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. *Cancer Treat Res* 2003;115:145-67.
21. Jiang BH, Jiang G, Zheng JZ, Lu Z, Hunter T, Vogt PK. Phosphatidylinositol-3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor-1. *Cell Growth Differ* 2001;12:363-9.
22. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, Sutter CH, Artemov D, Zeng Q, Dillehay LE, Madan A, Semenza GL, Bedi A. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha. *Genes Dev* 2000; 14(1):34-44.
23. Schmid T, Zhou J, Brüne B. HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2004;8(4):423-31.

İletişim:

Doç.Dr. Nilüfer Şahin Calapoğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel: +90.505.5007839
E-mail: nilufersahin@yahoo.com