



ISI ŞOKU PROTEİNLERİ

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ
KİMYA BÖLÜMÜ

HAZAL KAYA

DANIŞMAN : Doç. Dr. Semra IŞIK



ISI ŞOK PROTEİNLERİ (HSP)

İlk kez 1962 yılında tanımlanan ısı şok proteinleri (I.Ş.P./HSP), hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan bir protein grubudur. I.Ş.P.'nin dramatik artışına yol açan olay çoğunlukla ısı şok faktörü (I.Ş.F.) tarafından düzenlenir ve ısı şok cevabı olarak adlandırılır. I.Ş.P. artışına ısı dışında yol açan başka faktörler de vardır. Bunlar enfeksiyon, inflamasyon, etanol, arsenik, eser metaller ve ultraviyole ışık gibi birçok toksin, açlık, hipoksi, nitrojenizlik (bitkilerde) ve dehidratasyondur. Bu nedenle I.Ş.P.'ne "stres proteinleri" de denmekte ve stres cevabının bir bileşeni olarak da görülmektedirler [2].

ISI ŞOK PROTEİNLERİN GÖREVLERİ

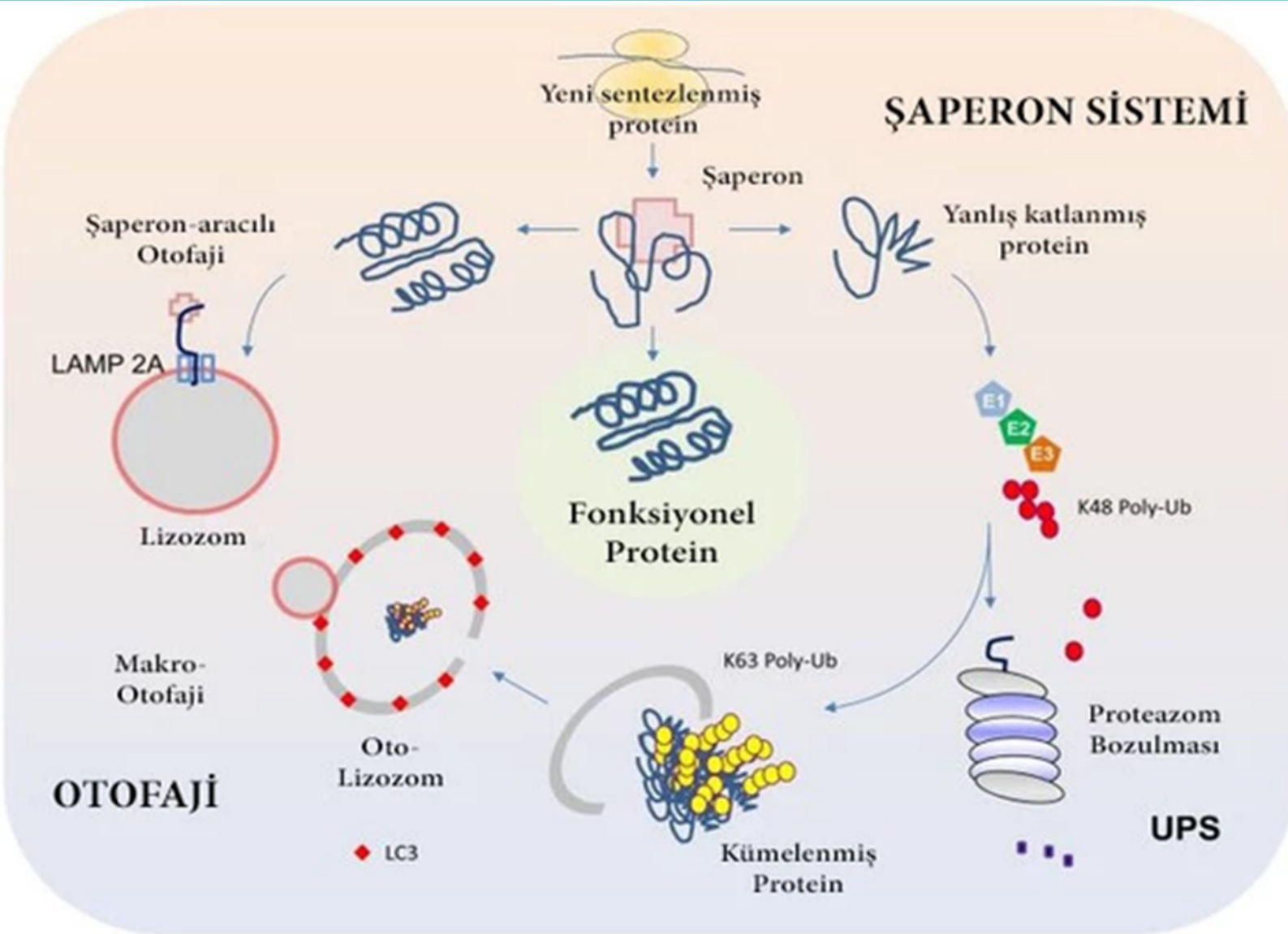
Isı şok proteinleri hücre içerisinde ve hücre dışında fonksiyon gösterirler.

Isı Şok Proteinlerin Hücre Dışı Görevleri

HSP'ler hücre içerisinde normal olarak bulunurlar. Hücre dışında ise hücrelerin öldüğü ve içeriği dışarı atıldığında bulunurlar. Bu dağınık hücrelerin planlanmamış ölümü nekroz olarak adlandırılır ve hücrede sadece hatalı eylemler meydana getirir. Hücre dışındaki HSP'ler hastalık veya enfeksiyona karşı bağışıklık sistemini uyarmak için çok güçlü indükleyici etkileri vardır [5].

Isı Şok Proteinlerin Hücre İçi Görevleri

HSP'lerin normal görevleri hücre içerisinde (proteinlerin katlanmasıyla yardımcı olarak ve proteinlerin hazırlanmasını düzenleyerek) her proteinin bağlayıcı olmasını sağlamaktır. HSP'ler hücre içerisindeki peptidleri kuşatarak sınırlandırılmalarını sağlar. Hücre içerisine peptitler HSP'ler ile alınır. Bu proteinler hücre dışı şaperonlar gibi fonksiyon görürler, protein sentezinde ve taşınmasında rol oynarlar. Çünkü bu proteinler benzersiz hücresel yerleşime sahiptir [5].



Şaperon Sistemi [1]

Stres Proteinlerinin (HSP) Kansere İlişkisi

Yapılan araştırmalara göre, birçok tümör tipindeki kanser hücrelerinde HSP proteinlerinin yüksek oranda anlatım (ekspresyon) yaptığı belirlenmiştir. Çevresel (yüksek sıcaklık, oksidatif stres ve ağır metal maruziyeti), biyolojik (hücre proliferasyonu ve farklılaşması) ve patolojik (iltihaplanma ve tümör büyümesi), stres dahil olmak üzere hücre stresi durumunda, HSP proteinlerinin ekspresyonu, yüksek düzeyde artmaktadır. HSP proteinlerinin aşırı ekspresyonu, sağlıklı hücrelerde homeostazinin bozulmasına ve mutasyonel değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır. İlerleyen aşamalarda ise, bu hücreler malignite özellikleri kazanarak, invazyon becerileri artmaktadır. Hücre içerisinde gerçekleşen bu olağandışı durumlar, kanser olarak adlandırdığımız hastalığa sebep olmaktadır. Örneğin, HSP90 proteinleri kanserli hücrelerde aşırı ekspresyon edilmesinin sonucunda, kanser hücrelerindeki protein yapılarının korunmasına katkı sağlamıştır. Dolayısıyla, bu proteinler kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara, radyo ve kemoterapi uygulamalarına direnç gösterir. Böylece, HSP proteinlerinin kanserli hücrelerdeki bu aktivasyonu, kanserli hücrelerin canlılığını devam etmesine olumsuz yönde olanak sağlamaktadır [1].

ISI ŞOK PROTEİNLERİ

Tüm canlılarda bulunmakta. Hücreler;

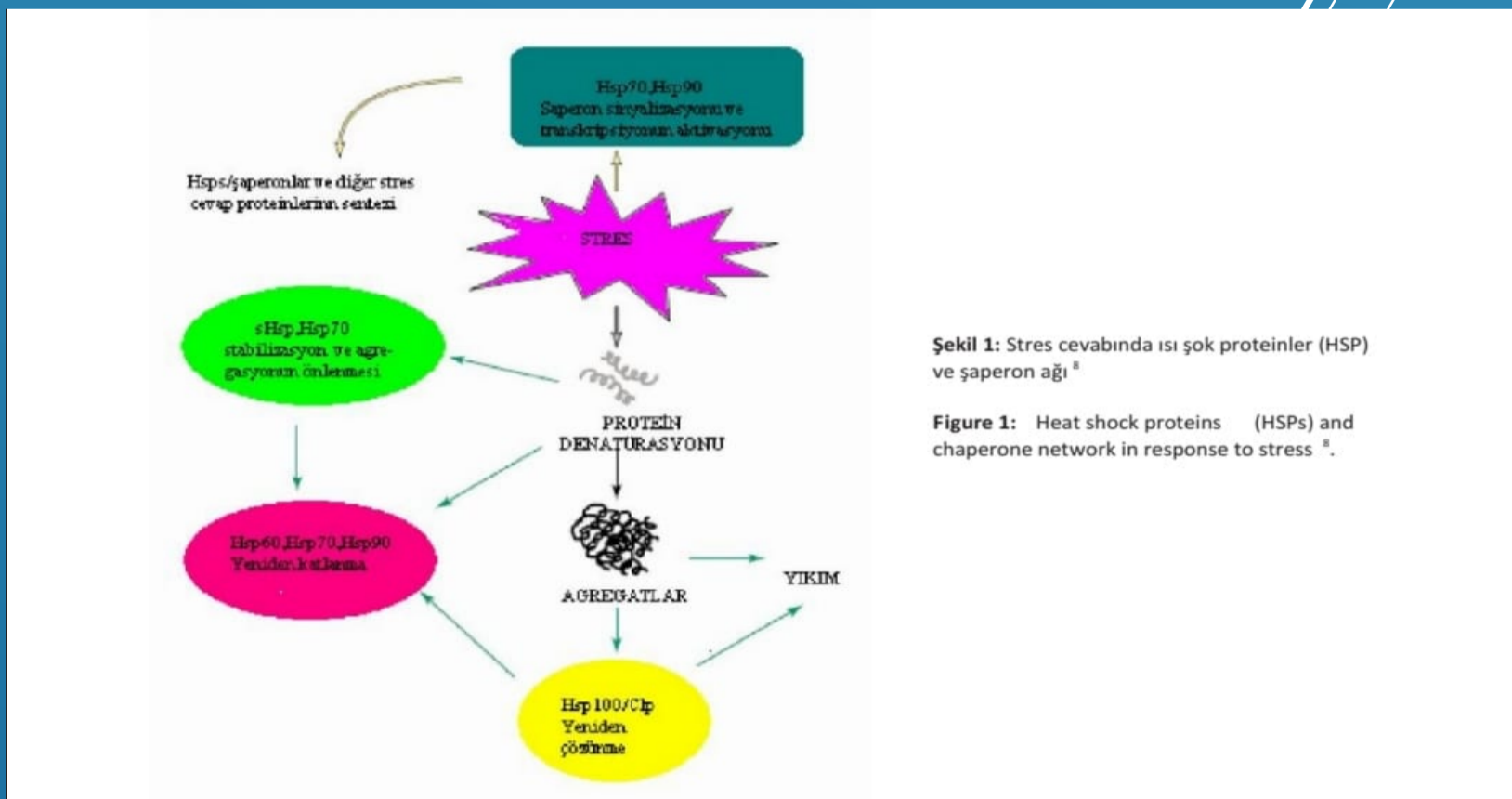
- Ani ısı artışı,
- Anoksi
- Viral enfeksiyonlarda
- Ağır metallere maruz kalmalarda
- Glukoz yokluğunda
- ROS artışı gibi durumlarda sentezi artırmakta.

HSP'ler hücre dışı stres dışında normal şartlarda da sellüler protein olarak yaygın olarak bulunmakta [3].

YÜKSEK SICAKLIK STRESİNDE BİTKİ ISI ŞOKU PROTEİNLERİNİN ROLÜ

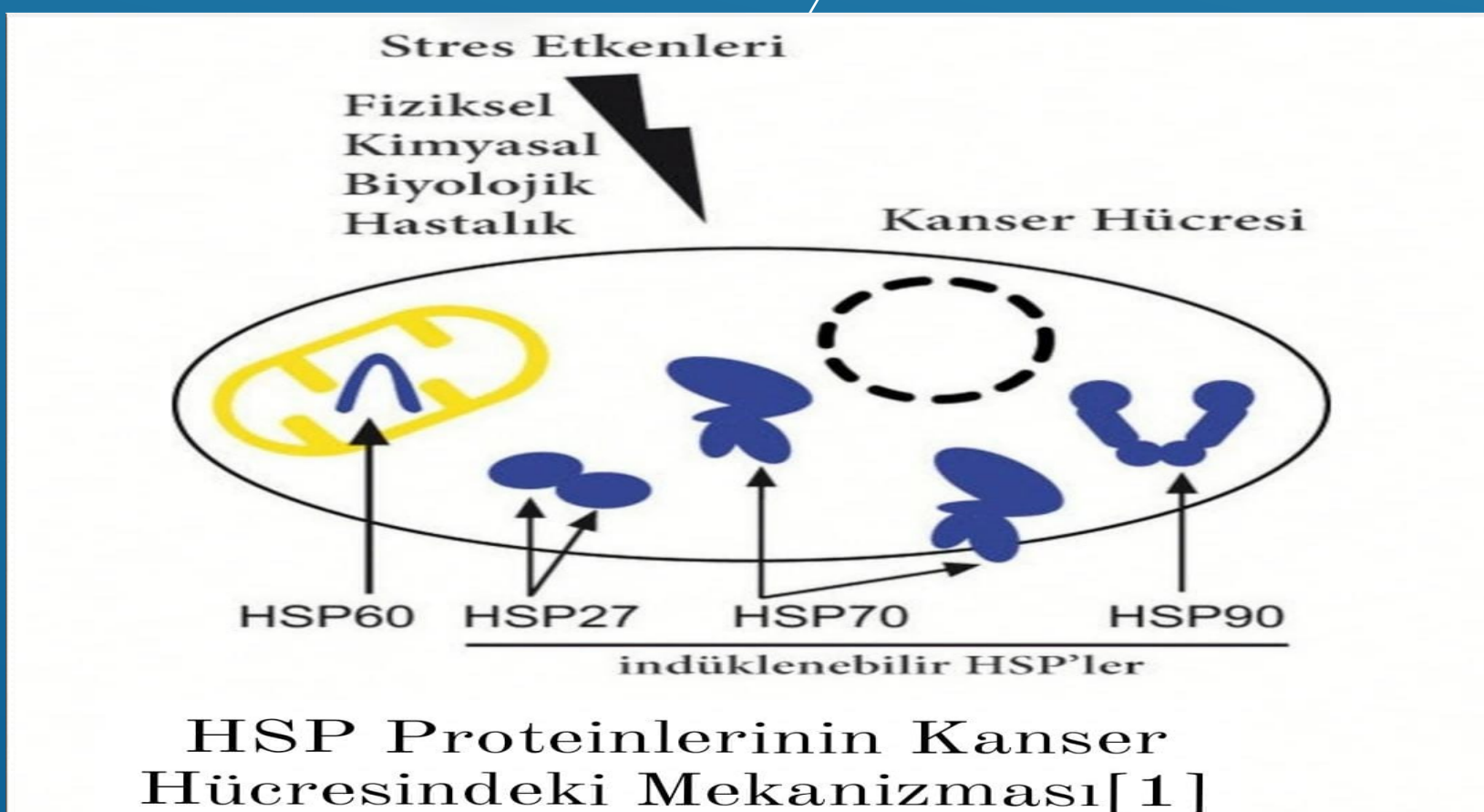
Yüksek bitkiler birçok çevresel strese maruz kalırlar. Yüksek sıcaklık stresi bitki büyüme ve verimini olumsuz etkileyen bazı morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler değişikliklere neden olmaktadır. Bitkiler yüksek sıcaklık stresine cevap olarak ısı şoku proteinlerini sentezler. HSP'lerin sentezi ve birikimi, normal protein sentezinde bir azalmaya eşlik eder. Bitki sıcaklık şoku proteinlerinin ortaya çıkışı, "kazanılan termal tolerans" olarak ifade edilen bir durumun gelişimiyle çok sıkı ilişkilidir. Kazanılan termal tolerans subletal sıcaklıklar tarafından teşvik edilir ve takiben uygulanan yüksek sıcaklık ile uyarılan zarardan bitki hücrelerinin daha fazla korunmasını sağlar. Termal toleransın kazanılması sadece HSP sentez ve birikimine değil, aynı zamanda HSP'lerin hücre dışı lokalizasyonuna bağlıdır. HSP'ler/moleküler şaperonlar; proteinleri ve membranları kararlı hale getiren birçok normal hücresel işlevde protein katlanması, bir araya gelmesi, translokasyonu ve parçalanmasından sorumludur ve yüksek sıcaklık stresi altında proteinin tekrar katlanmasına yardımcı olabilirler. Yüksek sıcaklık stresinde, birçok enzim ve yapısal protein zararlı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğramaktadır. HSP'ler/moleküler şaperonlar birçok normal hücresel işlevden sorumludur. İlaveten, HSP'ler/moleküler şaperonlar stres koşullarında proteinler ve membranların kararlı hale gelmesinde ve proteinlerin tekrar katlanmasında fonksiyon görmektedir [6].

Stres boyunca çok sayıda enzim ve yapısal proteinde zararlı yapısal ve fonksiyonel değişim meydana gelmektedir. Bu sebeple stres altında bulunan hücrelerin hayatta kalmasında, proteinlerin kendi fonksiyonel konformasyonlarını sürdürmek, doğal olmayan proteinlerin toplanmasını önlemek, denatüre proteinlerin yeniden yapılanması ile tekrar fonksiyonel yapılarına dönmeleri ve fonksiyonel olmayan ama zararlı olabilecek peptidlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Böylece, Hsps/şaperonlar hücresel korumada tamamlayıcı rol oynamak ve bazen bir arada çalışmak suretiyle proteinleri stresten korumaktadır [4].



Şekil 1: Stres cevabında ısı şok proteinleri (HSP) ve şaperon ağı.

Figure 1: Heat shock proteins (HSPs) and chaperone network in response to stress.



HSP Proteinlerinin Kanser Hücresindeki Mekanizması [1]

Isı Şoku Proteinleri, ökaryot hücrelerin sitoplazmasında oldukça dinamik bir yapıda bulunmaktadır ve birçok işlevsel göreve sahiptirler. Bu proteinlerin ökaryotik hücrelerdeki birincil görevleri, "moleküler şaperonlar" olarak yer almaktır [5]. Şaperon proteinleri; stres sonucu ortaya çıkan, kararlı yapıda olmayan proteinlerin katlanmasını kolaylaştırmada ya da denatüre olacak proteinlerin sistemik hasarını önlemek için programlanmış hücre ölümü başlatarak ubiquitin proteinleri ile beraber proteozomda degrade edilmesini sağlar [6].

SINIFLANDIRMA

Farklı Hsp'ler moleküler büyüklüklerine, yapılarına ve fonksiyonlarına göre farklı ailelerde sınıflandırılmaktadır.

Bunlar:

- Hsp100, -Hsp90, -Hsp70,
- Hsp60, -Hsp40 ve - Küçük hsp ailesi

Çizelge 1.1. Isı şok proteinlerinin sınıflandırılması (Öztürk ve ark 2009)

HSP	Molekül ağırlığı	Fizyolojik yerleşim	Streste yerleşim	Fonksiyon
HSP 90	HSP100	100	Endoplazmik Retikulum	Glukoz metabolizması
	HSP90α	86	Sitoplazma	Steroid reseptör
	HSP90β	84	Sitoplazma	Aktin koruyucu etki
HSP 70	HSP80	80	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum
	HSP75	75	Mitokondri	Mitokondri
	HSP73	73	Sitoplazma	Çekirdek
	HSP72	72	Sitoplazma, Çekirdek	Çekirdek
HSP 60	HSP60	58,60	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri
	HSP47	47	Mitokondri, Sitoplazma	Mitokondri, Sitoplazma
HSPs	HSP32	32	Sitoplazma	Sitoplazma, Nucleus
	HSP25	25	Sitoplazma	Sitoplazma
	HSP8	8	Sitoplazma, Membran	Sitoplazma, Membran

[6]

Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü

Stres yanıtının önemi açıklanmasına rağmen, son zamanlarda yapılan araştırmalar sadece ısı şok proteinlerinin hücrenin hayatta kalması ve patojenik hastalıkların kontrolü üzerindeki rolüne odaklanmıştır (Clark ve Muchowski 2000).

Çizelge 1.2. Isı şok proteinlerinin artışına sebep olan faktörler (Aşkar ve ark 2007)

Çevresel faktörler	Hastalık durumu	Normal hücre etkileşimi
Yüksek ve düşük sıcaklık gibi ısı şoku	Ateş	Normal hücre döngüsü
Ağır metal geçişleri	Yangı	Büyüme faktörleri
Enerji metabolizması inhibitörleri	İskemi	Gelişme ve farklılaşma
Kemoterapötik ajanlar	Hipertrofi	
	Hücre Hasarı	
	Malignensi	

[6]

Bunun yanı sıra; HSP proteinlerinin seviyeleri, belirli kanser türlerinin evresini ve saldırganlığını analiz etmek için biyobelirteçler olarak da faaliyet gösterir.

Elde edilen bulgularda, HSP proteini ailelerinden;

-HSP90: Meme kanseri

-HSP70 :Meme, Prostat, Kolon, Beyin ve Akciğer kanseri

-HSP60: Prostat kanseri

-HSP27:Yumurtalık, Meme ve Prostat kanserinde

ekspresyonlarının arttığı belirlenmiştir.

Yapılan tüm bu araştırmaların sonucunda; Stres Proteinlerinin tümör gelişiminde ve kanser tedavisindeki çalışmalarında oldukça önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Teşhis düzeyinde HSP proteinleri bilgilendirici olmamakla birlikte, bazı dokularda karsinogenez için etkili biyobelirteçlerdir [1]. Stres Proteinlerini hedeflemeyi amaçlayan bu tür çalışmalar, kanser tedavisinde yeni gelişmelerin önünü açacaktır.

KAYNAKÇALAR

(1) <https://www.bezelyedergi.net/post/stres-proteinleri-ve-kanser>

(2) <https://www.turkjsurg.com/full-text-pdf/831/tur>

(3) <https://slideplayer.biz.tr/slide/2967556/>

(4) http://vetdergikafkas.org/uploads/pdf/KVFD_383.pdf

(5) https://www.researchgate.net/profile/Nevzat-Kahveci/publication/292836861_Heat_shock_proteins/links/5dbfc00d4585151435e51f70/Heat-shock-proteins.pdf

(6) Yüksek Sıcaklık Stresinde Bitki Sıcaklık Şoku Proteinlerinin Rolü Mustafa Yıldız, Serpil Terzçoğlu [Anadolu Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi]