

Isı şok proteinleri

Heat shock proteins

Ersin Öztürk*, Nevzat Kahveci**, Kasım Özlük**, Tuncay Yılmazlar*

Isı şok proteinleri (I.Ş.P.) molekül ağırlıkları 100 kDa'dan az olan ve temel olarak hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan bir grup proteindir. İnfeksiyon, inflamasyon, etanol, arsenik, eser metaller ve ultraviyole ışık gibi birçok toksin, açlık, hipoksi, nitrojenizlik (bitkilerde) ve dehidratasyon gibi başka faktörlerde I.Ş.P. üretimini artırır.

I.Ş.P.'leri ağırlıklarına göre dört ana gruba ayrılırlar: I.Ş.P. 90 ailesi, I.Ş.P. 70 ailesi, I.Ş.P. 60 ailesi ve küçük I.Ş.P.'leri. I.Ş.P.'nin temel olarak hücrede sitoproteksiyon (fizyolojik ve stres koşullarında), nörodejeneratif bozukluklar, sinyal iletimi ve kanser immünolojisinde rolleri vardır.

Anahtar Kelimeler: Isı şok, protein, sitoproteksiyon

İlk kez 1962 yılında tanımlanan Isı şok proteinleri (I.Ş.P.), hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan bir protein grubudur (1). I.Ş.P.'nin dramatik artışına yol açan olay çoğunlukla ısı şok faktörü (I.Ş.F.) tarafından düzenlenir ve ısı şok cevabı olarak adlandırılır (2-4). I.Ş.P. artışına ısı dışında yol açan başka faktörlerde vardır. Bunlar infeksiyon, 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 komponenti olarak da görülmektedirler (1, 2, 5).

Günümüzden ancak yaklaşık 30 yıl önce radyoaktif olarak işaretlenmiş aminoasitler ile protein sentezini takip etmek mümkün hale gelmiştir (1). Bu yöntemle fizyolojik koşullarda hücrede protein sentezinin oldukça değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Ancak stres koşullarında normal şartlarda üretilen tüm proteinlerin sentezinde belirgin bir azalma yaşanırken bir grup protein sentezinin arttığı görülmüştür (3). İşte bu strese karşı oluşan ve temel deneysel modeli ısı artışı olduğu için I.Ş.P. olarak adlandırılan proteinler molekül ağırlıklarına göre sınıflanırlar. I.Ş.P. hemen tüm canlı hücrelerinde biyolojik düzeyde bulunurlar (5-7).

I.Ş.P.'nin temel olarak hücrede sitoproteksiyon (fizyolojik ve stres koşullarında), nörodejeneratif

bozukluklar, sinyal iletimi ve kanser immünolojisinde rolleri vardır.

Sitoproteksiyon

Modern stres cevabı çalışmaları ilk kez bundan 40 yıl önce Ritossa ile başlamıştır (8). Ritossa, *Drosophila melanogaster* olarak adlandırılan meyve sineklerinde ısı artışı ile spesifik olarak saptanan değişiklikler tanımlamıştır. Politen bir kromozoma bağlanan binlerce DNA dizininin aktif transkripsiyon alanlarının ışık mikroskopunda görülmesine olanak sağlamasıyla normal koşullarda hücre çekirdeğinde bulunan bazı aktif transkripsiyon alanlarının stres durumunda kaybolduğu, buna karşın yeni transkripsiyon alanlarının ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Ritossa'nın bu çalışması hücrenin strese bir cevap ürettiğini gösteren ilk çalışmadır (1).

Fizyolojik koşullarda, I.Ş.P. protein katlanmasının doğru yürütülmesinden sorumludurlar (9, 10). Hücrede yeni üretilen proteinlerin doğru bir şekilde katlanmasına yardımcı olan maddelere "moleküler şaperon" denmektedir (11,12). Prokaryotlarda posttranslasyonel katlanma (folding) ön planda iken yüksek canlılarda katlanma translasyon esnasında oluşur (13). Bunun sonucunda proteinler sentez aşamasında iken özellikle katlanma hataları sonucu hücrede çökerek devre dışı kalmaya açık hale gelirler. Moleküler şaperonlar özellikle bu noktada devreye girip yeni üretilen proteinlerin yanlış katlanmasını (misfolding) ve

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Bursa, Türkiye
**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Bursa, Türkiye

Dr. Ersin Öztürk
E-posta: drozturk@uludag.edu.tr

Makale Geliş Tarihi: 20.11.2009
Makale Kabul Tarihi: 12.12.2009

Tablo 1. Isı şok proteinleri (I.Ş.P.)'nin sınıflaması.

	I.Ş.P.	Moleküler ağırlığı	Fizyolojik yerleşim	Streste yerleşim	Fonksiyon
I.Ş.P. 90 ailesi	I.Ş.P. 100	100	ER	ER	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 90 α	86	Sitoplazma	Sitoplazma	Steroid reseptör
	I.Ş.P. 90 β	84	Sitoplazma	Sitoplazma	Aktin
I.Ş.P. 70 ailesi	I.Ş.P. 80	80	ER	ER	Immünglobulin
	I.Ş.P. 75	75	Mitokondri	Mitokondri	Glukoz metabolizması
	I.Ş.P. 73	73	Sitoplazma	Nükleus	Protein katlanması
	I.Ş.P. 72	72	Sitoplazma, nükleus	Nükleus	Protein katlanması
I.Ş.P. 60 ailesi	I.Ş.P. 60	58, 60	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri	Protein katlanması
Küçük I.Ş.P. ailesi	I.Ş.P. 47	47	Sitoplazma, mitokondri	Mitokondri, sitoplazma	Kollajene özgül
	I.Ş.P. 32	32	Sitoplazma	Sitoplazma, nükleus	Heme oksijenaz-1
	I.Ş.P. 25	25	Sitoplazma	Sitoplazma	α -kristallin
	I.Ş.P. 8	8	Sitoplazma, membran	Sitoplazma, membran	PDGF

ER: Endoplazmik retikulum.
PDGF: Platelet derived growth factor.

çökmesini engeller (12, 13). Katlanma hataları en çok ısı artışı ile fazlaştığından moleküler şaperonların çoğu I.Ş.P.'dir (1). Bu moleküllerin biraraya gelerek yaptıkları proteinlere de "moleküler şaperonin" denmektedir (14). Bunlar daha çok 6-9 proteinden oluşan yapılardır ve genellikle 400-1000 kDA ağırlığındadırlar. Protein sentezi esnasında yeni üretilen proteinlerin çökmeden katlanarak olgunlaşması çoğu I.Ş.P. olan birçok molekülün oluşturduğu bir şaperon ağıyla sağlanmaktadır (13).

Nörodejeneratif bozukluklar

Son yıllarda birçok nörodejeneratif bozukluğa protein katlanmasındaki sorunların yol açtığına dair artan sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bunlara örnek olarak Huntington hastalığı, Kennedy hastalığı, spinoserebellar ataksi, Parkinson, Alzheimer ve amiyotrofik lateral skleroz verilebilir (15-23). Bu hastalıklarda oluşan olgunlaşmamış proteinlerin uzaklaştırılmasında, oluşmasının engellenmesinde I.Ş.P.'nin bir sorun nedeniyle bozukluk olduğu yapılan canlı hücre görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir (24).

Nörodejeneratif hastalıklar yaşamın ileri safhalarında görülür. Bu yaşlarda I.Ş.P. genlerinin indüksiyonunda bir zayıflama olduğu saptanmıştır. *Caenorhabditis elegans*'larda I.Ş.P. cevabının insülin sinyal yoluyla örtüşen bir yol aracılığı ile zayıflatıldığı bildirilmiştir (25). Bu mikroorganizmalarda I.Ş.P. cevabının zayıflaması mikroorganizmanın ömrünü belirgin olarak kısaltmıştır. Aynı etki yine bu mikroorganizmaların Daf-16 mutantlarında da görülmüştür. Bu mutantlarda insülin sinyal yolunda FOXO transkripsiyon faktörü eksiktir. Yani I.Ş.P.'ndeki azalma yaşlanmaya karşı koruyuculuğun azalmasına sebep olurken, artmış I.Ş.P. organizmaların yaşam süresini uzatabilir.

Sinyal iletimi ve kanser immünolojisi

I.Ş.P. 90 ve I.Ş.P. 70 içlerinde NF- κ B, p53, v-Src, Raf1, Akt ve steroid hormon reseptörleri bulunan birçok sinyal iletim yolunda transkripsiyon faktörleri, sinyal molekülleri ve kinazları regüle ederek etki ederler (26). Tümör hücreleri malign olmayan köken hücrelerine nazaran aşırı miktarda I.Ş.P. üretirler. Bu gözlem tümör hücrelerinin daha çok I.Ş.P.'ne ihti-

yaç duydukları savunı gündeme getirmiştir (27). Belki de fazla miktarda bozuk protein üretimini engelleyerek tümör hücresinin ömrünün kısaltılmasını önlemek için buna ihtiyaç vardır. İlginç bir nokta da tümör hücrelerinin yüzeylerinde I.Ş.P. 72 bulunmasıdır. Bu hücreyi doğal katil hücrelere hedef haline getirmektedir (25).

Tümör hücrelerinden elde edilen ve içlerinde I.Ş.P.'nin de bulunduğu bazı moleküllerin, organizmadaki immün cevabı arttırması mantığına dayanarak pasif kanser aşuları üretilmiştir (28). Kanserli doku cerrahi olarak çıkartıldıktan sonra 24 saat içinde işlenerek kanserli dokunun ürettiği peptidleri taşıyan I.Ş.P. pürifiye edilmekte ve daha sonra bu I.Ş.P.-peptid kompleksi dokunun alındığı kişiye geri enjekte edilmektedir. Kişinin enjeksiyon bölgesindeki antijen sunan hücreler bu I.Ş.P.-peptid kompleksini alarak T-hücrelerine sunmaktadırlar. T-hücreleri böylece kanserli dokuyu normal dokudan ayırt edebilmekte ve organizmada kalan kanser hücrelerini tanıyarak yok etmektedirler. Bu sayede fibrosarkom, hepatoma, skuamöz hücreli karsinom, kolon kanseri, melanom, akciğer kanseri, lenfoma ve prostat kanserine karşı başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (28). Yapılan çalışmalar organizmanın I.Ş.P.-peptid kompleksindeki peptide karşı cevap ürettiğini göstermiştir. Ancak I.Ş.P.-peptid kompleksi, peptidlere göre 400 kat daha güçlü bir immün cevap yaratmıştır.

I.Ş.P. regülasyonu

Normal şartlarda sitoplazmada bulunan I.Ş.P. 70, I.Ş.F.'nü bağlayarak inaktive etmektedir (3, 6). Hücre içinde protein denatürasyonuna yol açan bir olay olduğunda I.Ş.P. 70 denatüre proteinlere bağlanır. Bunun sonucunda I.Ş.F. inaktivasyonu ortadan kalkar. Ayrıca, araşidonik asit metabolizma ürünlerinin de I.Ş.F.2'yi aktiflediği gösterilmiştir (2,25). Bu da inflamasyon ve I.Ş.P. üretimi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bazı antifungal ajanların (radicol ve geldanamycin gibi) I.Ş.F.'nü inhibe ettiği bilinmektedir (29). Bitkisel bir ürün olan Celestrol memeli hücrelerinde I.Ş.F. artışına yol açmaktadır (25). Hatta bu ürün Huntington hastalığı ve ALS'de tedavi amacıyla denenmektedir. I.Ş.F. inhibitörleri arasında flavanoid türevi olan quercetin ve benzylidene lactam bileşiği KNK437 sayılabilir (30). Etkileri tam olarak açıkla-

namasa da bu iki molekülün I.Ş.F. üretimini azalttığı gösterilmiştir.

İnsanlarda I.Ş.F.'nün üç alt grubu tariflenmiştir (3). I.Ş.P. regülasyonunda temel olarak I.Ş.F. 1 rol oynar (1, 3, 6, 25). I.Ş.F. 1'ler üçlü yapılar halinde çekirdekteki I.Ş.P. geninin promotör bölgesine bağlanır ve I.Ş.P. üretimi başlar (3). Ayrıca hücre içi artan denatüre proteinler doğrudan I.Ş.F.1 genini de indükleyerek daha çok I.Ş.F.1 üretimine yol açarlar. Yeni üretilen I.Ş.P., özellikle de I.Ş.P. 70 hücre içi zararlı etkeni (genellikle denatüre ya da yaşlanmış proteini) bağlayarak etkisiz hale getirir (1). Bu işlem tamamlanunca artan I.Ş.P. 70'ler I.Ş.F.-1'e bağlanarak I.Ş.F. inaktive edilir ve hücre fizyolojik konumuna geri döner. Ek olarak I.Ş.P. -I.Ş.F.1 kompleksi I.Ş.F. 1 genine negatif feedback uygular ve I.Ş.F. 1 üretimi de durur. (3, 25)

I.Ş.P. ağırlıklarına göre dört ana gruba ayrılırlar. Tablo-1'de I.Ş.P. sınıflaması özetlenmiştir.

I.Ş.P. 90 ailesi

I.Ş.P. 100 ve I.Ş.P. 90β: Bu iki molekül birbirine çok benzer etkiler göstermektedir. Ayrıca bu iki molekülün beraber etkinlik gösterdiğine dair çalışmalar vardır. En iyi bilinen etkileri calmodulin bağlayıcılıklarıdır (31). Yüksek konsantrasyonda ise aktin filamentleri ile etkileşime girerler. Etkilerini gösterebilmeleri için Ca^{+2} ihtiyaç duyarlar. Ayrıca I.Ş.P. 90β'nın glukoz metabolizmasında rol aldığı düşünülmektedir. Bir çalışmada diyabetiklerde I.Ş.F. 1 ve I.Ş.P. 72'nin azaldığı buna karşın I.Ş.P. 90β artışı olduğu gözlemlenmiştir (32). Yine aynı çalışmada diyabetiklerde iskemik stresin I.Ş.F. 1 ve I.Ş.P. 72 düzeylerini etkilemediği ama egzersizin I.Ş.F. 1 ve I.Ş.P. 72 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetiklerdeki insülin direncinin I.Ş.P. ile ilişkisi şu an için ilgi çeken bir araştırma konusudur.

I.Ş.P. 90α: Günümüzde en iyi bilinen özelliği tümörögenез ile olan ilişkisidir (33). I.Ş.P. 90 daha çok I.Ş.P. 70, I.Ş.P. 40 ve I.Ş.P. organize edici protein ile birlikte çoklu şaperon yapısı şeklinde bulunur (34). Hücrelerin iletişimi ve normal morfolojik yapılarının korunmasında önemli rolleri vardır. I.Ş.F. 1 ile transkripsiyonu düzenlenir (25). "Epidermal growth factor" (EGF) reseptör sinyal iletimi ve Akt sinyal yolu gibi muhtelif sinyal yolları ile apoptotik yollarda görev alır ve steroid hormon reseptörlerinin düzenlenmesinde rol oynar (33). Apoptozda birden faz-

la noktada görevi vardır ancak genel olarak anti-apoptotik bir role sahiptir (35). Dolayısıyla kanser hücrelerinin canlılığının devam etmesine yardımcı olur (6). Özellikle androjenik hormon reseptörlerinin fonksiyonlarının ve stabiliteilerinin düzenlenmesinde etkilidir ve bir çok tümörün gelişiminde etkisi olan "vascular growth endothelial factor" (VGEF) reseptörlerinin fonksiyon göstermesi I.Ş.P. 90'a bağlıdır (33).

Isı artışı ve hipoksi tümöral hücrelerde I.Ş.P. 90 artışına bağlı olarak tümör direncini artırır. Bloklanması hücre ölümünü hızlandırır. Lenfomalarda büyümeyi arttıran şimerik protein NMK-ALK I.Ş.P. 90 varlığında fonksiyon görür (36).

Geldanamycin ile bloklanması kemoterapiye destek amaçlı deneysel olarak kullanılmaktadır. Geldanamycin türevlerinin kullanımı ile kanser hastalarında yaşam beklentisinde belirgin artış bildirilmiştir (25).

Üveit gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda koruyucu rol aldığı bildirilmiştir (37). Ancak intestinal mukozanın inflamatuvar ya da iskemik hadiselerle karşı korunmasında etkisi olmadığı gösterilmiştir (6).

I.Ş.P. 70 ailesi

I.Ş.P. 70 tüm I.Ş.P. içinde üzerinde en çok çalışma yapılmış olan moleküldür (1, 5, 6, 9). Sitolitik I.Ş.P. 70 temel olarak iki formda bulunur; stresle artan I.Ş.P. 72 (I.Ş.P. 70 olarak bilinir) ve sürekli üretilen I.Ş.P. 73 (6). I.Ş.P. 70'in ilginç özelliklerinden biri de I.Ş.P. 60'la beraber hücre dışı ortamda bulunmalarıdır (38).

Protein katlanması ile ilgili olarak geniş bir etki spektrumları vardır (9). Yeni üretilen proteinlerin katlanması, yanlış katlanmış ya da çökelti proteinlerin yeniden katlanması, salgısal proteinlerin hücre zarına translokasyonu ve düzenleyici proteinlerin aktivitelerinin kontrolü en iyi bilinen etkileri arasındadır. Bu anlamda I.Ş.P. 70 hücrenin bekçisidir. Bu etkilerini ATP kullanarak peptidlerin hidrofobik segmentleri ile etkileşerek göstermektedirler. I.Ş.P. 70 faaliyetlerinin regülasyonu I.Ş.P. 70 gen kontrolü, ko-şaperon ilişkileri ve diğer şaperon sistemlerle etkileşimleri ile sağlanır.

Yeni üretilen proteinlerin çökmesini ko-şaperon olan J-domain protein (JDP) ile beraber organize ederler (9). Bu kompleks yeni üretilen proteini hidrofobik uçlarından sararak hücre içi etkileşimler-

den korur. Bu özellik sadece I.Ş.P. 70 ailesine mahsustur.

Yapılan çalışmalarda çöken proteinlerin I.Ş.P. 70-I.Ş.P. 100 işbirliği ile çözülebilir hale getirildiği ve sonra tekrar katlanmaya uğradıkları gösterilmiştir (5).

Son yıllarda ökaryotların düzenleyici proteinlerinin biyolojik aktivitelerinin I.Ş.P. 70 ailesi tarafından düzenlendiğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Bunlar arasında steroid hormon reseptörleri gibi nükleer reseptörler, Raf, eIF2α-kinaz gibi kinazlar ve I.Ş.F., c-Myc, pRb gibi transkripsiyon faktörleri vardır (25). Bu görevlerinde I.Ş.P. 70'lere I.Ş.P. 90, Cdc37 ve p23 gibi proteinler eşlik etmektedirler (9). Bu sayede I.Ş.P. 70'ler sinyal iletimi, hücre siklusu regülasyonu, differensiasyon ve apoptozda etkili görevler üstlenerek onkogenез, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve yaşlanma gibi konularda önemli rol alırlar (27, 39).

Bakterilerde protein katlanması %10-20'si I.Ş.P. 70 bağımlıdır (40). Bakterilerde ortalama protein ağırlığı 35 kDa iken insanlarda 52 kDa'dır (9). Buradan insanda daha fazla oranlarda protein katlanması I.Ş.P. 70 bağımlı olduğu sonucu ortaya çıkar. İlginç olarak mutant proteinler çok daha fazla I.Ş.P. 70 bağımlıdır. Bu anlamda I.Ş.P. 90'a benzer şekilde mutant proteinlerin varlığını sürdürmesinde oldukça önemlidirler (25). Stres gibi I.Ş.P. 70'lere fazla ihtiyaç duyulan durumlarda ya da yaşlanma gibi daha az I.Ş.P. 70 üretilen durumlarda mutant proteinler çöker (9). Ancak bazı SOD1 mutantları gibi mutant proteinlerin çökertilmesinde de I.Ş.P. 70'e ihtiyaç vardır. Her iki mekanizma da onkogenез (mutant p53), ALS (mutant SOD1 proteini), Parkinson (mutant α-synuclein) gibi nörodejeneratif bozuklukların ortaya çıkmasında etkili olabilir (25).

I.Ş.P. 70 özellikle I.Ş.P. 90 ile beraber hücre ölümü, differensiasyon, proliferasyon ve hücre homeostasis devamı konusunda görev alır (9). I.Ş.P. 70 kaspaz üzerinden apoptozu inaktive eder. I.Ş.P. 70 seviyesinin artması TNFα gibi apoptotik faktörlerin işlevini azaltır (27). Tersine I.Ş.P. 70 azalması apoptozu kolaylaştırır.

Gastrointestinal sistemde I.Ş.P. 70'in stresle arttığı gösterilmiş ama bunun koruyucu bir etkisi görülmemiştir (6). Başka bir çalışmada (41) I.Ş.P. 70'in intestinal hücrelerde koruyucu etkisi için I.Ş.P. 32'yi ko-şaperon olarak kullandığı öne

sürülmüştür. Kolonda ise I.Ş.P. 70'in koruyucu etkileri bildirilmiştir (6).

I.Ş.P. 70'in renal iskeminin geri dönüşüne olumlu katkılar yaptığı, dolayısıyla böbrek nakli sonrası iyileşme sürecine faydası olduğu bilinmektedir (1). Bu etkinin detayları açık olarak aydınlatılmamış olsa da bu etkide hücre iskelet yapısının korunmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (42).

Yaşla birlikte I.Ş.P. 70 üretimi azalmasına rağmen ilginç olarak 100 yaş üzerinde I.Ş.P. 70 üretimi tekrar artar (9). I.Ş.P. 70 ailesi konusunda net olarak bilinen farklı ko-şaperonlarla etkileşerek farklı etkiler gösterdikleridir, ancak hangi ko-şaperonların hangi I.Ş.P. 70 üyesini nasıl seçtikleri ve sonuçta hangi etkilere neden oldukları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

I.Ş.P. 60 ailesi

I.Ş.P. 60 ailesi daha çok 6-8 molekülün birleşimine I.Ş.P. 10 eklenmesi ile oluşan şaperonin şeklinde bulunur (6,43). E. coli'de büyüme için mutlak varlığı gereklidir (GroEL) (44). ATP bağımlı bir reaksiyonla polipeptid zincirlerinin katlanmasını düzenler (43). Birçok hücrede koruyucu etki gösterir. Bu etkileri I.Ş.P. 70 ailesine benzer özellikler gösterir, ancak farklı mekanizmalarla gerçekleşir. I.Ş.P. 70 tek başına etki ederken I.Ş.P. 60 şaperonini, GroES/I.Ş.P. 10 ko-şaperoniniyle birlikte yaklaşık 1000 kDa ağırlığında bir moleküldür (12). I.Ş.P. 60 şaperonin en önemli özelliği mitokondride yer almasıdır (6, 12, 14, 43). Mitokondri matrisindeki en önemli protein katlayıcı moleküldür (14). Genetik mutasyonlarında ciddi mitokondriyal hastalıklar gelişmektedir (12). Mitokondrinin hücrestese lokal yanıtla tolerans göstermesi I.Ş.P. 60 sayesinde olur (45).

Hücrede mitokondri dışında hücre zarında da saptanmıştır. Aminoasit transportunda rolü olduğu düşünülmektedir (12). Pankreas β hücre membranında olması ve nonobez diyabetik ratlarda I.Ş.P. 60 kaybının Langerhans adacık hücrele-

rinin inflamasyonuna eşlik etmesi, insülin sekresyonunda görevi olduğunu düşündürmektedir (46). Kanser hücrelerinin zarlarında tümörün kaynaklandığı dokunun orijinal hücrelerinin zarlarına oranla daha fazla I.Ş.P. 60 olduğu saptanmıştır (47). Serviks ve mesane kanseri gibi bazı kanserlerde I.Ş.P. 60 seviyesinin yüksek oluşunun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (48, 49). Apoptoz ve I.Ş.P. 60 arasındaki ilişki henüz tam aydınlatılmamıştır. I.Ş.P. 60'ın apoptozu arttırdığını gösteren çalışmalar kadar azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (12).

Dolaşıma çıkan I.Ş.P. 60 vasküler ve myeloid hücrelerin yüzeyinde adhezyon molekülü oluşmasını ve bu hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır (7). Ayrıca renal ve vasküler hastalıklarda dolaşımda I.Ş.P. 60 saptanır. Muhtemelen vasküler yatak gerilime karşı I.Ş.P. 60 yanıtı vermektedir. Hipertansiyonlu hastalarda anti-I.Ş.P. 60 da saptanmıştır (38). I.Ş.P. 60, mitokondriyal rejenerasyonun göstergesi olduğundan, sürekli rejenerasyon görülen gastrointestinal sistem hücrelerinin epitel dokusunda normalde de ölçülebilir düzeylerde de vardır (14). Stres koşullarında hem ince barsak hem kolonda arttığı gösterilmişken, ne ince barsak ne de kolonda koruyucu etkileri gözlemlenmemiştir (6). Ancak, barsaklarda epitel dışında barsak duvarında da farklı hücrelerde bulunması, I.Ş.P. 60'ın barsaklarda daha çok motilite ile ilişkili fonksiyonları olabileceğini düşündürmektedir (6, 7, 14).

Küçük I.Ş.P. ailesi

Genel olarak 12-43 kDa ağırlığında olan bu grup özellikle insan göz lensinde bulunan α -crystallin ile benzerlik gösterir (24). Her ne kadar bir çok molekül bu gruba dahil olsa da ortak noktaları α -crystallin domaini adı verilen 100 aminoasitlik ortak bir yapı içermeleridir (50). Hücrenin birçok değişik bölgesinde yerleşmişlerdir ve değişik görevleri vardır.

Daha çok hücre iskelet yapısı ve zarlarla etkileşerek koruyucu olarak görev yaparlar (24). I.Ş.P. 60, 70, 90 ve 110'la birlikte çalışarak yeni üretilen proteinlerin çökmesini önlerler (51). Özellikle enerji gerektirmeyen etkileri ile proteinlerin çökmesini engellerler ancak tekrar katlanma I.Ş.P. 70 kontrolündedir (14). Küçük I.Ş.P. şaperon etkilerini ve çözünürlüklerini moleküllerindeki serbest karboksil uç sayesinde korurlar (24). Yine aynı karboksil grup küçük I.Ş.P.'nin birbirine bağlanmasını sağlar.

Küçük I.Ş.P. ökaryotların mikrofilaman, mikrotübül ve aktin gibi hücre iskelet yapıları ve α -crystallin ile etkileşerek bu yapıların ısı, oksidatif stres ve kimyasal ajanlara karşı korunmasını sağlarlar (24, 52). Mycobacterium hücre zarında bulunan I.Ş.P. 16.3 oksijen radikallerinin etkilerini bloklayarak mycobacteriumun makrofajlardan korunmasını sağlar (53).

I.Ş.P. 27, I.Ş.P. 25, I.Ş.P. B9 ve I.Ş.P. 20'nin stres durumunda hücre çekirdeğine geçtiği gösterilmiş, ancak bu moleküllerin transkriptik faktör olarak mı görev aldıkları, ya da çekirdekteki mi korudukları tam olarak aydınlatılmamıştır (24).

Gözde katarakt oluşumunu engellerler (54). Mutasyona uğramış formları ise Parkinson ve Alzhemier hastalığının patofizyolojisinde rol oynar (50). Kanserlerde tümörün agresifliğini azaltırlar ancak kemoterapiye direnç gelişiminde de rol oynamaktadırlar (55).

Isı ile önceden indüklenen bu gruba ait I.Ş.P. kalp, beyin ve böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucudurlar (50). I.Ş.P. 25 (insanda 27) ve 32'nin intestinal hücrelerde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (6, 41).

Sonuç olarak, I.Ş.P. düşünüldüğünden çok daha fazla görevleri olan hücrenin bekçileridirler. I.Ş.P. daha iyi anlaşıldıkça büyük bir ihtimalle sebebi bilinmeyen birçok hastalığın patofizyolojisi anlaşılabilir ve hatta yeni tedavi imkanları ortaya çıkabilecektir.

SUMMARY

Heat shock proteins

Heat shock proteins (HSP) are a group of proteins that have a molecular weight less than 100 kDa and whose production is induced by heat (42-46°C) shock. Infection, inflammation, some toxins such as ethanol, arsenic, trace metals and ultraviolet light, hunger, hypoxia, lack of nitrogen (in plants) and dehydration are the factors that could induce HSP production. HSPs are classified into four main groups

according to their molecular weights; HSP 90 family, HSP 70 family, HSP 60 family and the small HSP family. They have functions mainly in cytoprotection, neurodegenerative pathologies, signal transduction pathways and cancer immunology.

Key Words: Heat shock, proteins, cytoprotection

KATKIDA BULUNANLAR :

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Ersin Öztürk, Nevzat Kahveci

Verilerin elde edilmesi:

Ersin Öztürk, Kasım Özlük

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Ersin Öztürk, Nevzat Kahveci, Kasım Özlük, Tuncay Yılmazlar

Yazının kaleme alınması:

Ersin Öztürk, Tuncay Yılmazlar

İstatistiksel değerlendirme:

-

KAYNAKLAR

1. Aufricht C. Heat-shock protein 70: molecular supertool? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 707-713.
2. Morimoto RI, Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 833-838.
3. Christians ES, Yan LJ, Benjamin IJ. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: Critical partners in protection against acute cell injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 43-50.
4. Sarge KD, Murphy SP, Morimoto RI. Activation of heat shock gene transcription by Heat Shock Factor 1 involves oligomerization, acquisition of DNA-binding activity, and nuclear localization and can occur in the absence of stress. *Mol Cell Biol* 2009; 13: 1392-1407.
5. Petrof EO, Ciancio M, Chang EB. Role and regulation of intestinal epithelial heat shock proteins in health and disease. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 45-50.
6. Otake M, Odashima M, Watanabe S. Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1-5.
7. Pockley GA, Faire U, Kiessling R, Lemne C, Thulin T, Frosteg J. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1815-1820.
8. Ritossa FM. A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experimenta* 1962; 18: 571-573
9. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism. *Review. Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 670-684.
10. Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell* 2006; 125: 443-451.
11. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 321-347.
12. Deocaris CC, Kaul SC, Wadhwa R. On the brotherhood of the mitochondrial chaperones mortalin and heat shock protein 60. *Cell Stress Chaperones*. 2006; 11: 116-128.
13. Macario AJL, Macario EC. Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1489-1501.
14. Möbius J, Groos S, Meinhardt A, Seitz J. Differential distribution of the mitochondrial heat-shock protein 60 in rat gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 1997; 287: 343-350.
15. Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature*. 2005; 426: 884-90.
16. Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 11-22.
17. Wacker JL, Zareie MH, Fong H, Sarikaya M, Muchowski PJ. Hsp70 and Hsp40 attenuate formation of spherical and annular polyglutamine oligomers by partitioning monomer. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 1215-2122.
18. Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004; 431: 805-810.
19. Selkoe DJ. Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 1054-61.
20. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med* 2004; 10: 1055-1063.
21. Landles C, Bates GP. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. *EMBO Report* 2004; 5: 958-963.
22. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004; 10: 10-17.
23. Tanaka M, Kim YM, Lee G, Junn E, Iwata subo T, Mouradian MM. Aggregates formed by α -synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J Biol Chem* 2004; 279: 4625-4631.
24. Sun Y, McRae TH. The small heat shock proteins and their role in human disease. *FEBS J* 2005; 272: 2613-2627.
25. Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J Biol Chem* 2005; 280: 33097-33100.
26. Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med* 2003; 228: 111-133.
27. Jäättelä M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999; 248: 30-43.
28. Wang HH, Mao CY, Teng LS, Cao J. Recent advances in heat shock protein-based cancer vaccines. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 22-27.
29. Whitesell L, Bagatell R, Falsey R. The stress response: implications for the clinical development of hsp90 inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 349-358.
30. Yokota S, Kitahara M, Nagata K. Benzylidene lactam compound, KNK437, a novel inhibitor of acquisition of thermotolerance and heat shock protein induction in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60: 2942-2948.
31. Koyasu S, Nishida E, Miyata Y, Sakai H, Yahara I. HSP100, a 100-kDa heat shock protein, is a Ca^{2+} -calmodulin-regulated actin-binding protein. *J Biol Chem* 1989; 264: 15083-15087.
32. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, Roy S, Hänninen O, Sen CK. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *J Appl Physiol* 2004; 97: 605-611.
33. Neckers L, Percy SI. Heat shock protein 90. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 419-424.
34. Pearl LH, Prodromou C. Structure and in vivo function of Hsp90. *Curr Opin Struct*

- Biol 2000; 10: 46-51.
35. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286: 433-442.
 36. Schmitt E, Gehrmann M, Brunet M, Multhoff G, Garrido C. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1-13.
 37. Poulaki V, Iliaki E, Mitsiades N, Mitsiades CS, Paulus YN, Bula DV, Gragoudas ES, Miller JW. Inhibition of Hsp90 attenuates inflammation in endotoxin-induced uveitis. *FASEB J* 2007; 21: 2113-23.
 38. Pockley AG, Bulmer J, Hanks BM, Wright BH. Identification of human heat shock protein 60 (Hsp60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals. *Cell Stress Chaperones* 1999; 4: 29-35.
 39. Kregel K. C. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2177-2186.
 40. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2000; 295: 1852-1858.
 41. Sakamoto N, Kokura S, Okuda T, et al. Heme oxygenase-1 (Hsp32) is involved in the protection of small intestine by whole body mild hyperthermia from ischemia/reperfusion injury in rat. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 603-614.
 42. Vicencio A, Bidmon B, Ryu J, Reidy K, Thulin G, Mann A, Gaudio KM, Kashgarian M, Siegel NJ. Developmental expression of HSP-72 and ischemic tolerance of the immature kidney. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 85-91.
 43. Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E, Solary E, Garrido C. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 505-512.
 44. Horwich AL, Farr GW, Fenton WA. GroEL-GroES-mediated protein folding. *Chem Rev* 2006; 106: 1917-1930.
 45. Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J* 2002; 21: 4411-4419.
 46. Brudzynski K, Martinez V, Gupta RS. Immunocytochemical localization of heat-shock protein 60-related protein in beta-cell secretory granules and its altered distribution in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 1992; 35: 316-324.
 47. Shin BK, Wang H, Yim AM, et al. Global profiling of the cell surface proteome of cancer cells uncovers an abundance of proteins with chaperone function. *J Biol Chem* 2003; 278: 7607-7616.
 48. Lebre T, Watson RW, Molinie V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, Botto H. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 970-977.
 49. Cappello F. HSP60 and HSP10 as diagnostic and prognostic tools in the management of exocervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 661.
 50. Sun Y, McRae TH. Small heat shock proteins: molecular structure and chaperone function *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2460-2476.
 51. MacRae TH. Structure and function of small heat shock/a-crystallin proteins: established concepts and emerging ideas. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 899-913.
 52. Mounier N, Arrigo AP. Actin cytoskeleton and small heat shock proteins: how do they interact? *Cell Stress Chaperones* 2002; 7: 167-176.
 53. Zhang H, Fu X, Jiao W, Zhang X, Liu C, Chang Z. The association of small heat shock protein 16.3 with the plasma membrane of Mycobacterium tuberculosis: Dissociation of oligomers is a prerequisite. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 1055-1061.
 54. Horwitz J. The function of alpha-crystallin in vision. *Sem Cell Dev Biol* 2000; 11: 53-60.
 55. Oesterreich S, Weng CN, Qiu M, Hilsenbeck SG, Osborne CK, Fuqua SA. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Can Res* 1993; 53: 4443-4448.