

## ISI ŞOK PROTEİNLER VE FİZYOLOJİK ROLLERİ

Tünay KONTAŞ AŞKAR\* Nuray ERGÜN\*\* Vecihe TURUNÇ\*\*

\* Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Antakya-Hatay, TÜRKİYE  
\*\*Mustafa Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antakya-Hatay, TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2006/38-D

### Özet

Stres proteinleri olarak da isimlendirilen ısı şok proteinler, bütün canlılarda ve hücrelerde bulunan bir grup proteindir. Yüksek sıcaklık, soğuk ve oksijen yetersizliği gibi çeşitli çevresel stres faktörleri altında, hücrede bu proteinlerin sentezi artar. Bu makalede; biyoloji ve tıpta önemli bir araştırma konusu olan ısı şok proteinlerinin yapısı ve fizyolojik rolleri ele alınmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Stres proteinleri, ısı şok proteinler

## Heat Shock Proteins and Their Physiological Roles

### Summary

Heat shock proteins (HSPs), also called stress proteins, are a group of proteins that are present in all cells in all life forms. The syntheses of these proteins are induced when a cell undergoes various types of environmental stresses like heat, cold and oxygen deprivation. In this article we summarized the structure and physiology of heat shock proteins which is an important research area for biology and medicine.

**Key words:** Stress proteins, heat shock proteins

---

### İletişim (Correspondence)

Phone: +90 326 245 58 45/1545

e-mail: tunaykontas@yahoo.com

## GİRİŞ

Birçok biyolojik sistem içerisinde strese karşı tepki oluşmaktadır. Bu tepkinin en belirgin olanı, ilk defa yüksek ateşe bağlı olarak hücrelerde keşfedilen ve ısı şok proteinleri (HSP) olarak adlandırılan bir grup protein ailesidir.

Bu protein ailesi genel olarak stres proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Molekül ağırlıkları 15 kDA ile 110kDA arasında değişen bu proteinler normal koşullar altında hücrelerde bulunurlar. Ancak ani ısı değişiklikleri veya diğer stres faktörleri ile ilişkilerinde hücrede düzeyleri artar. Isı şok proteinleri hücrenin strese karşı direncini güçlendirir. İnsanlar, bitkiler ve bakteriler benzer ısı şok protein yapısına sahiptirler<sup>2</sup>.

Yüksek sıcaklık, pH değişiklikleri, oksijen eksikliği gibi stres faktörleri altında proteinlerin fonksiyonel yapılarının korunması oldukça zordur. Protein katlanmalarında açılmalar meydana gelir. Bu proteinler hücrede karıştığı diğer proteinlerle yapışabilir ve kümeler meydana getirir. Konformasyon bozukluğu nedeniyle proteinler fonksiyonlarını kaybederler. Isı şok proteinleri bu denatüre proteinleri tutarak topolanmalarını engeller<sup>3</sup>.

Isı şok proteinleri; kuvvetli hidrojen bağları, güçlü hidrofobik etkileşimleri ve çift kutuplu heliks stabilitesinden dolayı denatüre olmazlar<sup>3</sup>. Proteinlerin stabilitesinde ve denatüre olmuş proteinlerin katlanmalarında gereklidir<sup>1</sup>.

## TARİHÇE

1962 yılında F. Ritoşa *Drosophila melanogaster*'in larvalarının tükrük hücrelerinde ısı şok cevabının spesifik gen aktivitesi sonucu oluştuğunu bildirmiştir. Bu genlerin ilk ürünlerine "Isı Şok Protein" ismi 1974 yılında verilmiştir. Sonraki çalışmalar ısı şok proteininin tüm türlerde varlığını göstermiştir<sup>4</sup>.

## ISI ŞOK PROTEİNLERİ ÇEŞİTLERİ

Isı şok proteinler molekül ağırlıkları, yapıları ve fonksiyonlarına göre 5 sınıfa ayrılırlar. Bunlar HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60 ve küçük ısı şok proteinleridir<sup>2</sup>.

### HSP 100

Fizyolojik koşullar altında bu protein moleküller şape ronları gibi fonksiyon göstererek, proteinlerin yeniden düzenlenmesinde görev alır. HSP 100 protein kümelerini ayırmak için onları eritir. Özellikle HSP 100 ailesi içinde yer alan HSP 104 yeni toplanan proteinleri kurtarma yeteneğine sahiptir. Ayrıca HSP 100 mayalarda sıcaklık toleransının kazanılmasında da görev alır<sup>3,5</sup>. Bitkilerde HSP 100 belirli bir ısı toleransından sonra kapasitesini yitirir<sup>6</sup>.

### HSP 90

HSP 90 proteinlere bağlanarak onların aktivasyonunu ve katlanmasını düzenler. Geri katlanan peptidlerin kümeleşmesini önler. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda bulunur. Endoplazmik retikulumda en fazla bulunan ısı şok proteindir (endoplazmik versiyon)<sup>3</sup>. HSP 90, HSF1 (Isı şok faktör-1)'in fizyolojik koşullarda durumunun dengelenmesinde görev alır.

### HSP 70

HSP 70 sitoplazma, çekirdek, endoplazmik retikulum ve mitokondride protein taşınmasına katılır<sup>1</sup>. Stres altında proteinleri korur. Katlanmamış proteinlerin kümeleşmesini önler. Katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinler arasındaki dengeyi sağlar. Polipeptitleri birbirine bağlar. HSP 70 HSF'nin aktivitesini düzenler ve ısı şok proteinlerin transkripsiyonunun kontrolünü sağlar. ATP'ye bağlanır ve ATPaz aktivitesi gösterir<sup>3,5</sup>. *E.coli* ve insan HSP 70 amino-asit zinciri %50 benzerdir ve yüksek ısıda yaşayamaz<sup>6</sup>.

### HSP 60

HSP 60 14 alt ünitelerden meydana gelir. Mitokondri ve sitoplazmada bulunur. HSP 70 ile birlikte proteinin doğal katlanmasına aracılık yapar. Stresten korunma ve protein katlanması için gereklidir. Hatıralı katlanan polipeptidlere bağlanarak doğru katlanmalarına yardımcı eder<sup>7</sup>.

### Küçük ısı şok proteinler (sHSP)

Futbol topu görünümündedirler. sHSP monomer molekülü 15-40 kDA'lık kütleler halinde bulunur. Tüm sHSP'ler yaklaşık 100 kalıntı ve C ucunda hakim

olan bir kristalin veya ısı şok hakimiyeti ile belirtilir. Sitoplazma ve çekirdekte bulunur. Isı stresini gösteren hücrelerde belirgin olarak artış gösterir. Ayrıca antioksidan özelliği vardır<sup>3,5</sup>. Memeli hücrelerinde, sHSP'ler sadece strese karşı koruyucu değil, aynı zamanda diğer hücre fonksiyonlarının (apoptozis ve farklılaşma gibi) modülasyonunda görev aldığı bilinmektedir<sup>8</sup>.

### ISI ŞOK PROTEİNLERİN GÖREVLERİ

Isı şok proteinleri hem hücre içerisinde ve hücre dışında fonksiyon gösterirler.

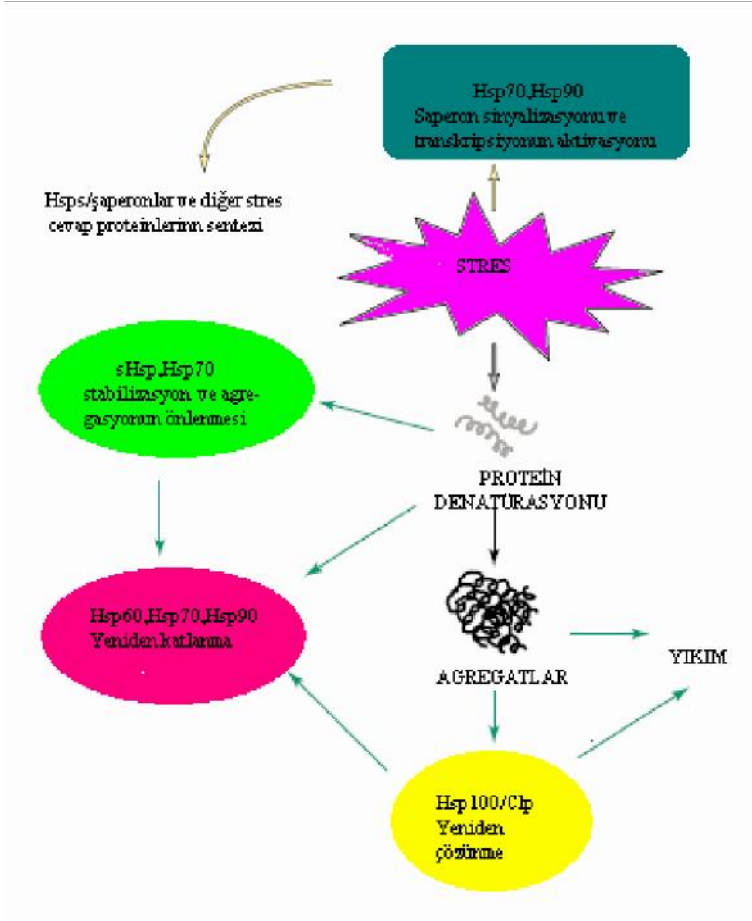
#### Isı Şok Proteinlerin Hücre Dışı Görevleri

HSP'ler hücre içerisinde normal olarak bulunurlar. Hücre dışında ise hücrelerin öldüğü ve içeriği dışarı atıldığında bulunurlar. Bu da günlük hücrelerin planlanmamış ölümü nekroz olarak adlandırılır ve hücrede sadece hatalı olaylar meydana getirir. Hücre dışındaki HSP'ler hastalık veya enfeksiyona karşı bağışıklık sistemini uyarmak için çok güçlü indükleyici etkilere sahiptir<sup>5</sup>.

#### Isı Şok Proteinlerin Hücre İçi Görevleri

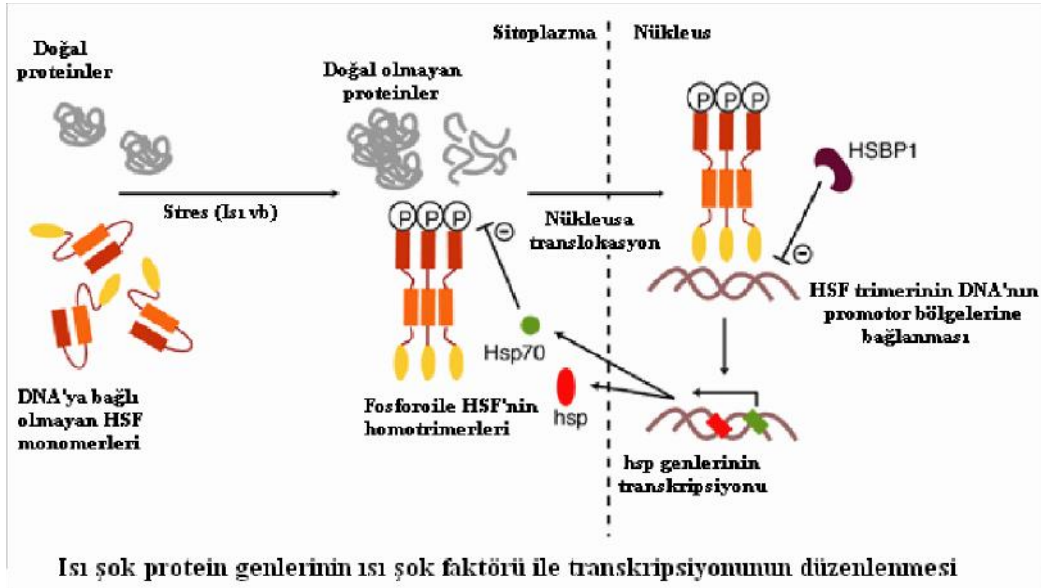
HSP'lerin normal görevleri hücre içerisinde (proteinlerin katlanmasına yardımcı ederek ve proteinlerin hazırlanmasını düzenleyerek) her proteinin bağlayıcı olmasını sağlamaktır. HSP'ler hücre içerisindeki peptidleri kuşatarak sınırlandırılmalarını sağlar. Hücre içerisine peptitler HSP'lerle alınır. Bu proteinler hücre fonksiyonları gibi fonksiyon görürler, protein sentezinde ve taşınmasında rol oynarlar. Çünkü bu proteinler benzersiz hücreye sahiptir<sup>5</sup>.

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 yapılandırılması ile tekrar fonksiyonel yapılarına dönmeleri ve fonksiyonel olmayan ama zararlı olabilecek peptidlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Böylece, Hsps/şaperonlar hücrede koruyucu rol oynamak ve bazen bir arada çalışarak suretiyle proteinleri stresten korumaktadır<sup>8</sup>.



**Şekil 1:** Stres cevabında ısı şok proteinler (HSP) ve şaperon ağı<sup>8</sup>

**Figure 1:** Heat shock proteins (HSPs) and chaperone network in response to stress<sup>8</sup>.



Şekil 2. Isı şok proteinlerin gen transkripsiyonu <sup>5</sup>.

Fig 2. Gene transcription of Heat shock proteins <sup>5</sup>.

### Isı Şok Protein Gen Transkripsiyonu

Isı şok proteinin gen transkripsiyonu, ısı şok faktör transkripsiyon faktörleri ile ısı şok protein gen promotor bölgelerindeki ısı şok elementlerinin etkileşimi aracılığıyla sağlanır. Normal koşullar altında ısı şok faktör1 (HSF1) sitoplazma içinde DNA'ya bağlı olmayan bir monomer molekül gibi bulunur. Stres koşulları altında HSF1, DNA'ya bağlanma kapasitesine sahip olmak için üç fosfatlı forma dönüştürülür ve sitoplazmadan çekirdeğe geçer. Çekirdekte HSF DNA'nın promotor bölgelerine bağlanır. Böylece HSP geninin transkripsiyonunu sağlayarak, HSP sentezini artırır <sup>5</sup>.

Isı Şok Proteinlerinin Artışına Sebep Olan Faktörler Şunlardır <sup>3</sup>.

Çevresel Faktörler	Hastalık Durumu	Normal Hücre Etkileşimi
-Isı şoku (Yüksek ve düşük sıcaklık)	-Ateş -Yangı	- Normal hücre döngüsü
-Ağır metal geçişleri	- İskemi	- Büyüme faktörleri
-Enerji metabolizması inhibitörleri	- Hipertrofi	-Gelişme ve farklılaşma
-Kemoterapötik ajanlar	- Hüresel hasar - Malignensi	

### Isı Şok Proteinlerinin Teşhis Yöntemleri

- 1) Elektroferez
- 2) PCR (özellikle küçük ısı şok proteinlerinin teşhisinde tercih edilmektedir)
- 3) ELİSA
- 4) Western Blotting <sup>5</sup>.

### Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü

Stres yanıtlarının önemi açıklanmasına rağmen, son zamanlarda yapılan araştırmalar sadece ısı şok proteinlerinin hücrenin hayatta kalması ve patojenik hastalıkların kontrolü üzerindeki rolüne odaklanmıştır <sup>9</sup>.

### Isı şok proteinleri ve Bağışıklık

Hücre dışında ki HSP'ler hastalık veya enfeksiyona karşı bağışıklık sistemini uyararak için çok güçlü tehlike sinyali gönderirler <sup>5</sup>. Pek çok patolojik ajanın konakta immün cevap oluşturmada rol oynayan antijenlerdir. Stres proteinlerine karşı gelişen immün cevaplar çapraz reaksiyonlar vasıtasıyla hücrenin kendisine karşı da (anti-sel f) reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin, enfeksiyon veya herhangi bir şekilde strese maruz kalmış kendi hücrelerinden arınmak için, kendi stres proteinlerine karşı immün cevap verebilme yeteneklerinden yararlandıkları ileri sürülmektedir. İşte bu yeteneklerin düzenlenmesindeki bozukluklar bazı otoimmün hastalıklara yol açabilir. Stres proteinleri, immün cevapta hedef olmanın yanı sıra, antijen sunulmasında da önemli rol oynarlar <sup>10</sup>.

### Isı şok proteinleri ve Kanser

1981 yılında Pramod Srivastara adında bir öğrenci yaptığı bir serisi deneyde tümörlü hücreleri parçaladı. Sonra her bir tümörlü hücre parçasını aşılıyarak gelişen kanserden far enin korunduğunu gördü. Daha

sonra yapılan deneyler fareyi korumaktan sorumlu elementlerin ısı şok proteinleri olduğunu gösterdi<sup>10</sup>.

Çoğu kanser çeşidinde ısı şok proteinlerinin üretimi artar. ısı şok proteinleri tümör hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması, invazyonu, metastazı, ölümü ve immun sistem tarafından tanınması ile ilişkilidir<sup>11</sup>. Kanser hastası bireylerin kanser hücrelerinde HSP-peptit kompleksleri oluşur. Bu anormal peptitlerin hasta hücreler içerisinde bulunması, kanserden kansere ve bireyden bireye farklı şekildedir. Bu yüzden anormal peptitlerin çok düşük düzeydeki oluşumu dahi kanser düşüncesini akla getirmelidir<sup>10</sup>. Ayrıca ısı şok proteinleri bazı kanser tiplerinde hücre farklılaşma derecesinin de göstergesidir. Bazı kanser tedavilerinde artan HSP üretimi tedavinin etkili olduğunu belirticidir. Örneğin göğüs kanserinde HSP 27 ve HSP 70 kemoterapiye karşı olan direncin göstergesidir<sup>11</sup>.

#### Isı şok proteinleri ve Viral Enfeksiyonlar

Virüsler hücresel DNA replikasyon mekanizmasını ele geçirmek için HSP'leri kullanır. Simian virüs 40

(SV40) T-antijeni HSP'leri kullanarak hücre gelişimini kontrol eder ve doku transformasyonuna sebep olur<sup>12</sup>.

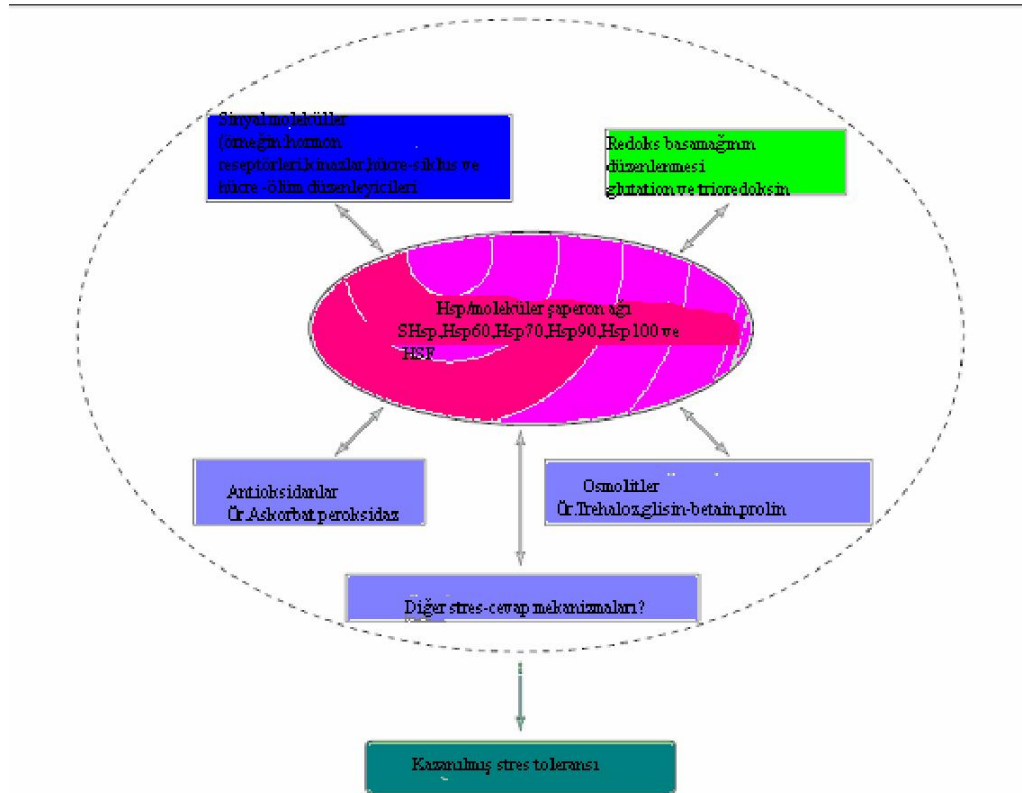
#### Isı şok proteinleri ve Kalp Hastalıkları

Kardiyak yetersizliğe karşı HSP 70 salınımı artışı, koruma sağlar. Deneysel bir iskemi olgusunda transgenik bir farede HSP 70 artışının büyük oranda zararı giderdiği gösterilmiştir<sup>6</sup>.

#### Isı Şok Proteinleri ve Oksidatif Stres

Stres fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler kaitları içeren çoklu cevaplara neden olmaktadır. Oksidatif stres HSP ekspresyonuna sebep olur. Stres altında ratlarda vasküler endotel hücrelerde HSP düzeylerinin arttığı görülmüştür. Kan basıncındaki ani artış bu yanıtlara bağlanmıştır<sup>6</sup>.

Isı şok proteinlerinin hücre döngüsü ve hücre ölüm düzenleyicileri gibi çok sayıda sinyal molekülleri ile ilişkili olarak, hücresel sinyal ağında anahtar rol oynadığı belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çok sayıda



**Şekil 3.** Isı şok proteini (HSP)/şaperon ağı ve diğer stres-cevap mekanizmaları arasındaki etkileşim<sup>8</sup>.

**Fig 3.** The relation between heat shock protein (HSP)/chaperone network and other stress response mechanism<sup>8</sup>.

çalışma, bitkiler ve diğer canlılarda etkileşim mekanizmalarının benzer olduğunu ortaya koymuştur. Nitelikli Arabidopsis'de ısı-şok transkripsiyon faktörünün antioksidan askorbat peroksidaz ekspresyonuna bağlı olması, HSF'ler yalnız HSP sentezinde değil antioksidan gen ekspresyonu ile oksidatif stresin düzenlenmesinde de rol almaktadır<sup>8</sup>. Memeli hücrelerinde, sHsp'lerin antioksidan özellikleri ile sadece oksidatif strese karşı korunmada değil, aynı zamanda diğer hücre fonksiyonlarının (apoptozis ve farklılaşma gibi) modülasyonunda görev aldığı bilinmektedir<sup>13</sup>.

## SONUÇ

Stres proteinleri büyüme, farklılaşma, bölünme, hatta hücre ölümü dahil hücre metabolizmasının tüm evrelerinde hayati önem taşıyan bir protein ailesidir. Ortak özellikleri hücrelerin ani sıcaklık değişimleri, reaktif oksijen metabolitleri, ağır metaller, kuraklık, tuzluluk gibi çevresel faktörlere maruz kaldıklarında üretilmeleridir. Bütün canlıların hücreleri tarafından üretilen bu proteinlerin yapısı evrim boyunca korunmuştur. İnsandan bakteriyeye kadar tüm canlılarda bulunduğu artık bilinmekte olan ısı şok proteinleri ve ısı şok cevabı biyoloji ve tıpta özellikle kanser ve yaygın hastalıklarda önemli bir araştırma konusudur.

## KAYNAKLAR

1. **Moseley P:** Stress proteins and the immune response. *Erişim adresi:* www.elsevier.com/locate/immpharm, *Erişim Tarihi:* 09.02.2006.

2. **Henle K J, Jethma Ian SM, Nagle WA:** Stress proteins and glycoproteins. *Int J Mol Med*, 1(1), 25-32, 1998.
3. **Anonim:** Heat shock proteins- structure and overview. *Erişim adresi:* <http://www.cs.stedwards.edu/chemistry/Chem43/Chem43/HSP/Structure>, *Erişim Tarihi:* 03.03.2006.
4. **Tissieres A, Mitchell HK and Tracy UM:** Protein synthesis in salivary glands of drosophila melanogaster: Relation to chromosome puffs. *J Molecular Biology*, 84 (3): 389-398, 1974.
5. **Pockley AG:** Heat shock proteins in health and disease: Therapeutic agents? *Erişim adresi:* <http://www-erm.mbcu.cam.ac.uk>, *Erişim Tarihi:* 21.09.2001.
6. **Landry J:** Protein Interactions and Moleküler Chaperones. *Erişim adresi:* <http://www.tulane.edu/~biochem/med/hsp.htm>, *Erişim Tarihi:* 09.01.1998.
7. **Nollen EA, Brunsting JF, Roelofsen H, Weber L A, Kampinga HH:** In vivo chaperone activity of heat shock protein 70 and thermotolerance. *Mol Cell Biol*, 19 (3): 2069-2079, 1999.
8. **Wang W, Basia Shoyev VO, Altman A:** Role of plant heat-shock proteins and molecular chaperones in the abiotic stress response. *TRENDS in Plant Science*, 9 (5): 244-252, 2004.
9. **Clark JI, Muchowski PJ:** Small heat shock proteins and their potential role in human disease. *Curr Opin Biol*, 10 (1): 52-59, 2000.
10. **Laad A D, Thomas ML, Fakhri AR, Chiplunkar SV:** Human gamma delta T cells recognize heat shock protein-60 on oral tumor cells. *Int J Cancer*, 80 (5), 709-714, 1999.
11. **Ciocca DR, Calderwood SK:** Heat shock proteins in cancer: Diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress & Chaperones*, 10 (2): 86-103, 2005.
12. **Zugel U, Kaufmann S H:** Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 12 (1): 19-39, 1999.
13. **Arrigo AP:** Small stress proteins: chaperones that act as regulators of intracellular redox state and programmed cell death. *Biol Chem*, 379, 19-26, 1998.