

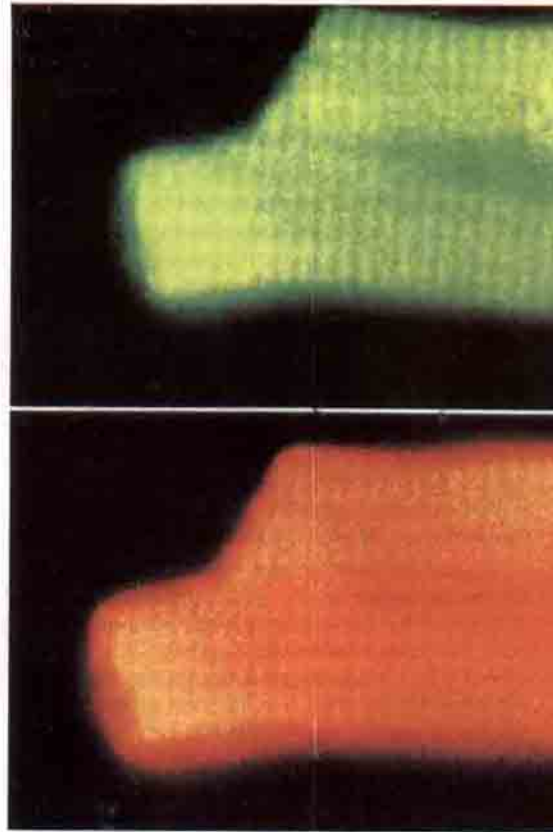
HÜCRELERİMİZ STRES İLE SAVAŞIYOR

Corinne JAMMA

Hücrelerimizin içinde bulunan bazı özel proteinler, stresi tedavi etmektedir. Bu proteinler, hücreyi değişiklikler karşısında bir şok haline getirerek, molekül düzeyinde yeni durumlara uyumunu sağlıyorlar. Bunlar, bakteriden insana kadar her canlıda vardır. Gelecekte, bunlardan tıpta başarıyla yararlanabileceğimizi sanıyoruz.

Organizmanın değişikliklere karşı tepkisi olan ve stres dediğimiz gerginlik durumu, haber başlıklarından inmiyor. "Stres yararlıdır", "Stres zararlıdır" diye tartışırken unuttuğumuz şey, stresin hücrelerimizde her zaman ortaya çıkan bir olay olduğudur. Organizmada her an küçük değişiklikler olmakta ve hücreler bu değişikliklere uyum sağlamadan önce, bir stres tepkisi göstermektedir. Bu, önemli bir buluştur ve günümüzde yüzlerce araştırmacı hücrenin derinliklerine inerek, oradaki stres moleküllerini aramaktadır.

Stres molekülleri kazara keşfolunmuşlardır. 1962'de bir drosofil ya da diğer adıyla sirkesineği kültürü, kalorifer üzerinde unutulmuştu. Bu dalgınlığın sonucu olarak, sirkesineğinin kromozomları üzerinde körük biçiminde yapılar oluşmuştu. Bundan on yıl sonra, bir bilim adamı grubu, kromozomların bu garip görünümünün, ısı "şok"una uğrayan hücrelerin bazı proteinler üretmesinden ileri geldiğini ortaya çıkardı. Bulunan bu proteinler, "ısı şoku proteinleri" olarak adlandırılmışlardır.

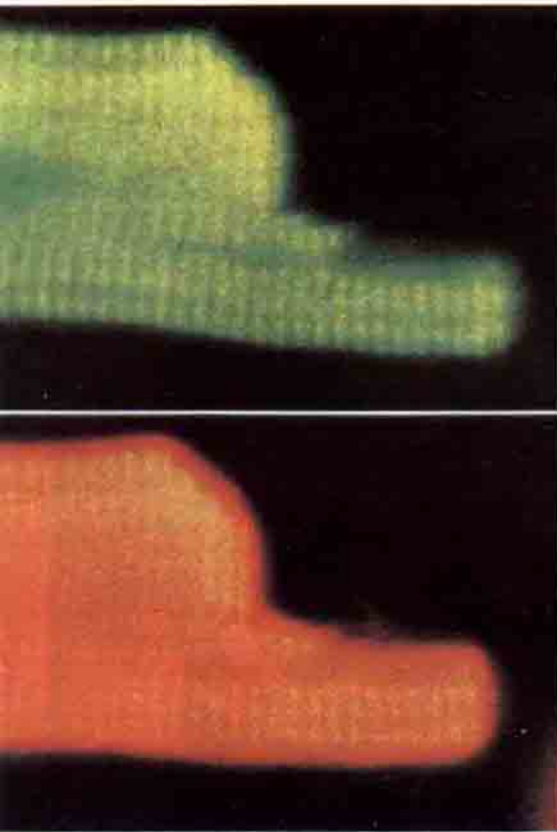


Isı şoku proteinleri sayesinde, kalp hücrelerinin (yukarıda) hatta bizzat kalbin (altta), hücre stresine karşı tepkisi ölçülebilir. Laboratuvarlarda kalp ameliyatlarının bazı risklerini azaltabilecek tedavi usullerinin geliştirilmesine başlanmıştır.

Aslında, değişik fiziksel ya da kimyasal etkiler, meselâ anı bir ısınma, oksijenden yoksunluk ya da bazı toksik maddeler, hücrenin bu proteinleri üretiminde bir patlamaya yol açmaktadır. Hücreyi bir stresin kötü etkilerinden korumakla görevli olan böyle proteinler, stresten önce de vardır ve hücre mekanizmasının iyi işleminde önemli rol oynamaktadırlar.

1970'lerin sonunda ister hayvan, ister bitki olsun, her canlı hücrelerinde bu proteinlerin mevcut olduğu ve biçimlerini fazla bir değişiklik olmadan korudukları ortaya çıkarılmış bulunuyordu. Anılan proteinlerin çağlar boyunca yapılarını muhafaza etmiş olması, canlılar için büyük önem taşıdıklarını göstermektedir.

Son iki yıldan beri, bu konudaki yayınlar, artan bir tempoyla birbirini izliyor. Araştırmacılar, artık sözü geçen proteinlerin hücredeki görevlerini incelemekle yetinmemekte, bunları tedavi alanında kullanmak istemektedir. Bazı bilim adamlarına göre, bu protein-



ler kanserden kalp krizine kadar birçok hastalıkla savaşmamızda bize yardımcı olacak, yaşlanma ve hastalığa yakalanma gibi olayların gelişimini aydınlatacak, hatta bakteri ve parazit enfeksiyonlarına karşı genel bir aşının geliştirilmesini sağlayacaktır.

İsterseniz, biz gelişimleri beklerken, hücrenin içine bir bakıp bu protein molekülleriyle tanışalım: Bunlara kısaca "hsp proteinleri" adı verilmektedir. Hsp, "heat shock proteins = ısı şoku proteinleri" teriminin baş harflerinden bir araya getirilmiştir. Moleküller, molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılmaktadır; meselâ hsp 90, hsp 70, hsp 20 gibi. Bunların büyük kısmının bir ortak özelliği vardır; o da hücre proteinleri içindeki bir yapının yerine yerleştirilmesini, yerinde tutulmasını ve korunmasını sağlamaktır. Moleküle bu özelliğini, yer doldurma biçimi vermektedir. Biçimde bir değişiklik, proteinin şeklinin bozulmasına ya da proteinin "kanatlanıp" hücre zarlarını ve hücreler arası bölmeleri aşmasına yol açabilir.

Peki, bir hücre strese mâruz kaldığı zaman ne olmaktadır? Bir kere, hücrenin protein yapımı büyük ölçüde yavaşlıyor. Laboratuvar da termik şok yaratmış olan bilim adamları, on dakikadan kısa bir sürede ortaya ikinci bir olayın çıktığını gözlemişlerdir. Bu da, hızla ısı şoku proteinlerinin yapılmasıdır. Bunun

da sebebi vardır; çünkü stres durumlarında normal proteinlerin korunmasını ve sonra tekrar normal faaliyetlerine dönmelerini sağlayan, bu hsp proteinleridir.

Birbirinin üzerine bükülüp yumak haline gelmiş uzun zincirler biçimindeki bir proteini düşünün: Bu yumağın merkezinde "hidrofob = susevmez" denen bir bölge vardır. Hidrofob bölgenin bu biçimde kamufle edilmesi, proteinin hücrede eriyebilir olmasını sağlar. Bu, proteinin gerekli biçimde iş görmesi için kaçınılmaz bir şarttır. Bir şok durumunda yumağın şekli bozulup, hidrofob bölge yüzeye çıkabilir. O takdirde, protein erimez duruma gelir ve hidrofob bölge, komşu bir proteine yapışarak hücre için zararlı bir bileşim meydana getirebilir. İşte bir grup hsp 70, bu tehlikeli olayı bizzat normal proteinin hidrofob bölgesine yapışarak önleyebilmektedir. Normal duruma döndüğü zaman, hsp, proteinin yeniden eski biçimini almasını sağlamaktadır.

Stres proteinleri, gördükleri bu hizmet yüzünden "koruyucu melek" ya da "muhafız" olarak adlandırılmaktadırlar. Bir örnek daha verelim: Hücre, önemli bir besleyici madde olan glikozun yokluğu yüzünden de strese mâruz kalabilir. Hücrenin "endoplasmik reticulum" denen labirente benzer bir bölümünde, hücreye yollanmak üzere depolanan bazı proteinler vardır. Glikoz yoksunluğu, bu proteinlerin olgunlaşmasını engeller. Halbuki bu proteinlerin, hücreye gönderilmeden önce bazı değişikliklerden geçmesi ve bir çeşit "çıkış vizesi" alması gereklidir. Bu durumda "grp proteinleri" denen başka bir protein grubu imdada yetişerek, anormal durumdaki proteinleri normal şartlara dönülmüceye kadar retikulumda muhafaza etmektedir.

Şu var ki, bu ısı şoku proteinlerine sadece stres durumlarında rastlanmamaktadır. Bunlar normal durumlarda da mevcuttur ve başka proteinleri daha bükülgen bir hale getirip, hücre sınırlarını aşmalarına yardım etmektedir.

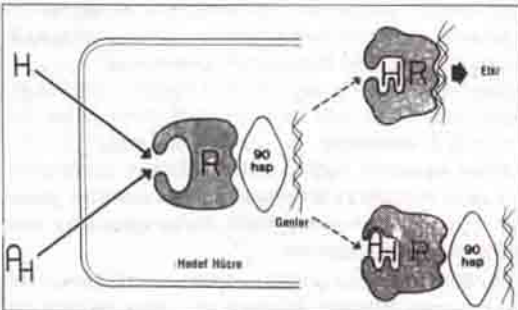
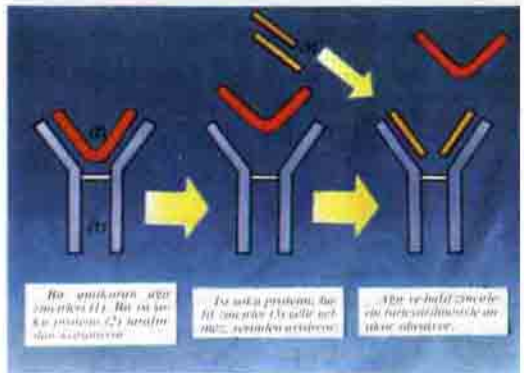
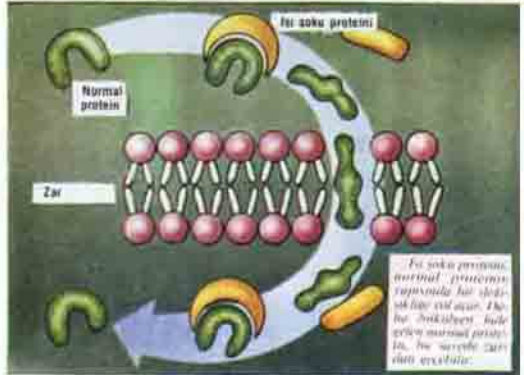
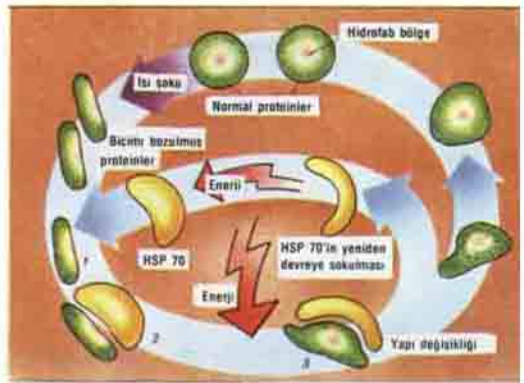
Reticulumdaki grp grubu proteinleri, fevkalâde önemli başka bir görevi de yerine getiriyorlar. Bu da, antikorları oluşturan iki molekül zincirinin bir araya getirilmesini sağlamaktır. Bilindiği gibi, antikorlar organizmayı bulaşıcı hastalıklardan koruyan küçük askerler olup, özel bağışıklık hücreleri tarafından salgılanırlar. Antikorlar ağır ve hafif molekül zincirlerinden oluşmuştur. Ağır zincirler, hafif zincirlerden önce imâl edilmektedir. Bu yüzden bazı grpler ağır zincirlere yapışarak, hafif zincirler gelinceye kadar zincir yapısını muhafaza etmekte ve hafif zincirler gelince, ağır zincirden ayrılıp hafif zincire yapışarak antikor oluşturmaktadırlar.

Şimdi ısı şoku proteinleri konusunda son bir örnek vermek istiyoruz: Bunların bir başka tipi olan hsp 90'a da, normal hücrede önemli miktarlarda rastlanmaktadır. Hsp 90, steroid hormonlar olan cinsiyet ve böbreküstü hormonlarının işleminde önemli bir rol

dynamaktadır. Bu rol, Etienne Baulieu Laboratuvarı'nda çalışmakta olan Maria-Grazia Catelli tarafından ortaya çıkarılmıştır. Steroid hormonlar, diğer bütün hormonlar gibi, hedef hücrelere nüfuz ettikten sonra bazı genleri uyarak, özel proteinlerin imalini sağlamaktadır; bunun için de steroid hormonu reseptörleri denen araçlara ihtiyaçları vardır. Hsp, hormon olmadığı zaman reseptörleri kamufle etmekte; fakat hormon hücreye nüfuz ederek reseptöre bağlanacağı zaman, reseptörü serbest bırakmaktadır. Böyle bir mekanizma, RU 486 gibi çocuk düşürücü anti-hormonların etkinliğini de açıklayabilmektedir. Anti-hormon, hsp 90 ile reseptör arasındaki bağlantıyı muhafaza ederek, reseptörün genleri harekete geçirmesini önlemektedir.

Hsplerin bir ısı şoku sırasında hücreye sağladıkları en önemli yarar, hücreyi birkaç saat, hatta birkaç gün boyunca ikinci bir termik şokun etkisinden korumalarıdır. Bu, geçici bir olaydır. Olayın incelenmesi bize, meselâ deri kanseri için tavsiye edilen ısı tedavisi usullerini daha iyi değerlendirme imkânını vermektedir. Bilim adamları, ısı ve radyasyon tedavisini birleştirerek, bazı tümörlerin tedavisinde salt radyasyon tedavisinden daha iyi sonuçlar almışlardır.

Hsp 70 molekülleri, ısı şoku dışındaki stres durumlarında da üretilmektedir. Bundan dolayı, bazı kalp ameliyatlarında ölüm tehlikesini azaltmakta yararlı olabilirler. Meselâ bir kalp kapakçığını değiştirmek için, operatörün, kalbi dolaşım devresinden çıkarması gerekir. Kapakçık değiştirildikten sonra, kalp tekrar dolaşım devresine bağlanmaktadır. Kalbin devreden çıkartılıp yeniden devreye sokulması, bu organ için ağır bir stres durumu ortaya çıkarmakta ve ameliyatın en kritik bölümünü oluşturmaktadır. Lariboisière Hastanesi'nde çalışan C.Delcayre ile L. Rappaport, kalbin şiddetli bir çalışma yükü altına sokulduğu zaman stres proteinlerinin ve özellikle hsp 70'in hızla üretildiğini göstermişlerdir. Bu proteinler hipoksi (oksijen yoksunluğu) ve hipertermi (aşırı ısı) durumlarında da üretilmektedir. Son zamanlarda sıçanlar üzerinde yapılmış olan incelemeler, hipertermi sırasında üretilen stres proteinlerinin, kalbe bazı



Steroid hormonların hedef hücreyi etkilemesinde, ısı şoku proteinlerinin rolü (H = Hormon ; AH = Anti-hormon).

Burada değişik şemalarla ısı şoku proteinlerinin sırayla hücre stresi (yukarıda), bir proteinin zardan geçişi (ortada) ve antikorların oluşumu sırasında (aşağıda) oynadığı rol gösterilmektedir.

ameliyat ya da hastalıklar sırasında ortaya çıkan oksijen yoksunluğu hallerine karşı daha iyi dayanıklılık sağladığını göstermiştir.

Son olarak, ısı şoku proteinlerinin nasıl bazı araştırmacıların özlemini çektiği bir genel aşının yapılmasına yol açabileceğine değinelim: Çeşitli araştırma ekipleri, bakteri ve parazitler üzerinde yaptıkları incelemeler sonucunda, ısı şoku proteinlerinin

HORMONLAR KEMİKLERİ SERTLEŞTİRİYOR

Cadılar ve asık suratlı dul kadınlar, eski masallarda okuyucu karşısına sık sık kambur belli olarak çıkarlar. Sahiden de kadınların ilerleyen yaşlarında, buna benzer bel kemiği çarpıklıklarından şikâyet ettikleri bilinmektedir. Buna sebep olan, elli yaşını doldurmuş her dört kadından birinin kemik yapısında rastlanan "mineral eksikliği" olarak bilinen 'osteoporos'un ta kendisidir. Kemiklerde görülen bu mineral eksikliği, omurlığı yer yer parçalamakla ve buna bağlı olarak omurgayı çarpıtmakla etkisini gösteriyor. Bu tür şikâyetleri olan hastaların uyluk kemiği hafif bir yıkılmayla kolayca burkulabiliyor.

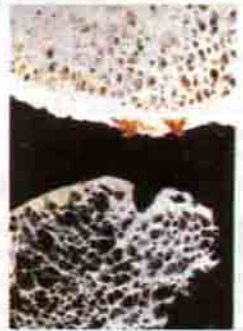
Eskiden vücudun dış kısmındaki ağrılar ve sırt ağrıları önlenemiyor veya bunları tedavi etmek mümkün olmuyordu.

Hekimler, hormonun kemiği de sertleştirdiği kanısına, kadınların östrojenli ilaç almaya başlamalarıyla varmışlardır. Sözü edilen östrojenli ilaçlar, adet kesilmesinden sonra hormon bozukluklarından doğan şikâyetlerin -sıcak kan hücumu, baş ağrıları ve depresyonlar gibi- azaltılması amacıyla günümüzde de alınmaktadır. Böylece östrojen bileşimli malzemelerle muayene edilmiş kadınlar, diğerlerine nazaran 'osteoporos' hastalığına daha az yakalanıyorlar.

Amerikalı bilim adamları günümüzde bu olaya açıklık getirmişlerdir. Tukson-Arizona Üniversitesi'nden Genç-Araştırmacılar Grubu'na üye Barry S.Komm ve Rochester Maine-Mayo Kliniği'nde görevli F.Eriksen, 'osteoblast' diye adlandırılan kemik yapısını meydana getiren östrojenli hücrelerin kendi bileşim yerlerinin -reseptor- bulunduğunu göstermişlerdir. Buna benzer 'reseptor'lar bilhassa cinsel hormon hücrelerinin içinde bulunmaktadır. Komm, bundan hareketle görevini yerine getirmesi için osteoblast, yani kemik yapısında bu-



Gözenekli kemik dokusunun yol açtığı kamburluk.



lunan östrojenli hücrelerin doğrudan doğruya östrojene ihtiyaç duydukları açıklamıştır.

Mayo Kliniği araştırmacıları, kemiklerin sadece belli bir miktar hormon ihtiyaçlarının bulunduğu kanıtlamışlardır. Buna göre östrojen fazlalığının kemik dokusunu daha da sertleştirdiği aklı gelmemelidir.

Şüphesiz, adet kesilme döneminden sonra rastlanabilen östrojen eksikliği, 'osteoporos' hastalığı için tek sebep değil. Organizmada kalsiyum eksikliğine yol açan yetersiz beslenme, aşırı hareketsizlik veya ölçüsüz alkol ve nikotin alınması da iskeletin sertliğini sağlayan minerallerden yoksun bırakıyor ve kemiklerin gözenekli olmasına yol açıyor.

GEO'dan çev.: Hidir CAN

bunlarda da mevcut olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bunlara bulaşmış olan kimse, vücudunda bunları yok edecek antikolar üretmektedir. Halbuki, bütün türlerdeki ısı şoku proteinleri birbirine çok benzeyen bir yapıya sahiptir. İşte bundan, insana ısı şoku proteinlerini aşilayarak, ona bütün bakteri ve parazitlere karşı bağışıklık kazandırmak düşüncesi doğmuştur.

Şu var ki, böyle bir aşı iki taraflı bir kılıç olabilir. Bunun sebebi, böylelikle uyarılmış olan antikoların, vücudun benzer yapılı ısı şoku proteinlerine de sal-

dırbileceğidir. Zaten belki de birçok otoimmün hastalığın temelinde de bu yatmaktadır.

O halde, bu moleküller ve vücuttaki faaliyetleri hakkında şimdikinden daha ayrıntılı bilgi sahibi olmamız gerekecektir. Gene de, hücre ve molekül biyolojisindeki dev adımlar sayesinde, hücrenin en önemli sırlarından birini çözmek üzere olduğumuzu söyleyebiliriz.

**Sciences et Avenir'den kısaltarak çev.:
Dr. Ergin KORUR**