

Isı Şok Proteini 70 (I.Ş.P 70) ve Terapötik Etkinliği

Ayhan Beyazpolat¹

Uğur Özdek²

Yeter Değer³

Özet

Isı şok proteinleri (I.Ş.P.) molekül ağırlıkları 100 kDa'dan az olan ve temel olarak hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimini artıran bir grup proteindir. Bu ailedeki proteinler molekül ağırlıklarına göre I.Ş.P. 100, I.Ş.P. 90, I.Ş.P. 70, I.Ş.P. 60, küçük ısı şok proteinleri ve ubikuitin olmak üzere 6 genel aile olarak sınıflandırılır. Isı şok proteinleri, otoimmün hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, kalp hastalıkları gibi birçok patolojik durumda rol oynarlar.

I.Ş.P.70 ailesi ökaryotik hücrenin birçok kompartmanında bulunan ve stresle eksprese edilen moleküler şaperonları kapsamaktadır. Isı şok proteinlerinin bu ailesi yeni sentezlenmiş proteinlerin doğru katlanmasına, hatalı katlanmış veya denatüre olmuş proteinlerin tekrar katlanmasına ve hasarlı proteinlerin yıkılmasına yardımcı olur. Ayrıca zardan organellere translokasyonu sağlayan proteinlere katılır, yanlış toplanmış protein agregasyonunu etkiler. I.Ş.P.70, hücrenin normal yapılarına tekrar sahip olmalarına ve fonksiyonlarını yerine getirmelerine yardım eden en önemli hücresel proteinlerdir. I.Ş.P.70 ATP/ADP bağımlı reaksiyon siklusuna bağlı olarak bu görevleri yerine getirmektedir.

- 1 Öğretim Görevlisi, Hakkari Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler, ayhanbeyazbolat@hakkari.edu.tr, 0000-0002-7222-0956
- 2 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler,ugurozdek@yyu.edu.tr, 0000-0002-0709-1545
- 3 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, yeterdeger@yyu.edu.tr, 0000-0002-9023-0699

1. ISI ŞOK PROTEİNLERİ (I.Ş.P)

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 (I.Ş.P) olarak adlandırılan bir grup protein ailesidir. Isı şok proteinleri (I.Ş.P'ler) Pramod Srivastava tarafından tanımlanmış olsa da ilk olarak 1960'larda Ferruccio Ritossa'nın laboratuvar çalışmaları sırasında tesadüfen fark edilmişler ancak anlaşılamamışlardır. Ritossa, *Drosophila* sinekleri (meyve sinekleri) üzerinde çalışırken yanlışlıkla bu hayvanları yüksek sıcaklıkla muamele etmiş ve daha sonra bu sineklerin hücre ve genetik özelliklerini incelediğinde tanımlayamadığı ilginç protein yapısında moleküllerin sentezlendiğini fark etmiştir. Bu moleküller daha sonra I.Ş.P ismini almıştır (Matwee ve ark., 2000).

I.Ş.P 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 karşılaştıklarında hücrede düzeyleri artar. Isı şok proteinleri hücrenin strese karşı direncini güçlendiren proteinlerdir (Kontaş Aşkar ve ark., 2007).

Yüksek sıcaklık, pH değişiklikleri, oksijen eksikliği gibi stres faktörleri altında proteinlerin fonksiyonel yapılarının korunması oldukça zordur. Protein katlanmalarında açılmalar meydana gelir. Bu proteinler hücrede karşılaştığı diğer proteinlerle yapışabilir ve kümeler meydana getirir. Konformasyon bozukluğu nedeniyle proteinler fonksiyonlarını kaybederler. Isı şok proteinleri bu denatüre proteinleri tutarak toplanmalarını engeller (Anonim, 2006).

I.Ş.P'leri; diğer proteinlere nazaran hücre içi daha kuvvetli hidrojen bağları, daha sağlam hidrofobik molekül içi paketlenmeleri, güçlendirilmiş sekonder yapıları ve heliks çift polar stabiliteleri nedeniyle daha dayanıklı olmakta ve daha az hasara uğramaktadırlar (Kontaş Aşkar ve ark., 2007).

1.1. Isı Şok Proteinlerin Sınıflandırılması

I.Ş.P'leri molekül ağırlıklarına, yapılarına ve fonksiyonlarına göre beş sınıfa ayrılır. Bunlar I.Ş.P.100, I.Ş.P.90, I.Ş.P.70, I.Ş.P.60 ve küçük ısı şok proteinleridir (Henle ve ark., 1998).

Tablo 1. Isı şok proteinleri (I.Ş.P.)'nin sınıflaması (Öztürk ve ark., 2009).

	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 özgü
	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 redikulum, PDGF: Platelet derived growth factor.

1.2. Isı Şok Proteinlerin Görevleri

I.Ş.P'ler hem hücre içerisinde ve hücre dışında fonksiyon gösterirler.

1.2.1. Isı Şok Proteinlerin hücre dışı görevleri

Her ne kadar I.Ş.P'ler hücre içinde bulunsalar da bu moleküllerin hücre dışında saptanmaları o hücrenin yıkıldığı veya nekroza uğradığı anlamına gelir. İşte bu durumda I.Ş.P moleküllerinin hücre dışı görevleri başlar. Hücre dışı I.Ş.P miktarlarının artması özellikle infeksiyon ve hastalık durumlarında oraya çıkar ve bu canlının infeksiyona yenik düştüğünün önemli göstergelerinden biridir. Bu durumda immün sistem tetiklenir ve canlı hastalıkla daha güçlü savaşmaya başlar (Pockley, 2001).

1.2.2. Isı Şok Proteinlerin hücre içi görevleri

I.Ş.P'ler hücre içerisinde peptidleri çevreleyerek sınırlandırır ve bu peptidler I.Ş.P yardımı ile hücre içerisine alınır ve bu proteinler moleküler şaperon özelliği gösterir ve hücrede protein taşınmasında ve sentezinde görev alırlar (Schlesinger, 1990). I.Ş.P'ler proteinin katlanmasında, protein yıkımının engellenmesinde ve ortamdaki ihtiyaca göre proteinin oluşmasına yardımcı olarak hücre içi dengenin korunmasında görev alırlar (Ciocca ve Calderwood, 2005; Multhoff, 2006) . Bu fonksiyonundan dolayı moleküler şaperon olarak adlandırılırlar (Whitley ve ark., 1999). I.Ş.P'ler hipersensitivitenin geciktirilmesinde ve otoimmün sisteme cevap verilmesinde sorumlu olduğu belirlenmiştir (Dobson ve Ellis, 1998). I.Ş.P'ler hücre içinde fagositik olan düşman çevrelere karşı koruyucu görevi vardır. Stres durumlarında proteinlerin yapılarını korumaları oldukça zordur. Proteinlerin katlanmasında açılmalar meydana gelebilir ve bunun sonucunda proteinler kümelenme gösterebilir, fonksiyonlarını kaybedebilirler. I.Ş.P'ler bu tür olumsuzlukların ortadan kaldırılmasına yardımcı olurlar (Kontar Aşkar ve ark., 2007)

1.3. Isı Şok Proteinlerin Artışına Neden Olan Faktörler

Tüm canlılar yaşamları boyunca çeşitli nedenlerle stres altında kalabilmekte ve hücresel olarak proteinlerinde bozulma ile karşılaşabilmektedirler.

Tablo 2. Isı Şok proteinlerinin artışına sebep olan faktörler (Kontar Aşkar ve ark., 2007).

Çevresel stres faktörleri	Hastalık durumları	Normal hücresel olaylar
Isı şoku	Ateş	Hücre bölünmesi siklusu
Ağır metal geçişleri	Yangı	Büyüme faktörleri
Enerji metabolizması inhibitörleri	İskemi	Gelişme ve farklılaşma
Kemoterapötik ajanlar	Hipertrofi	
	Hücresel hasar	
	Malignite	
	Viral enfeksiyonlar	
	Oksidan hasarı	

2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ 70 (I.Ş.P.70)

I.Ş.P.70 ailesi ökaryotik hücrenin birçok kompartmanında bulunan ve stresle eksprese edilen moleküler şaperonları kapsamaktadır. I.Ş.P.70 evrim

süresince korunmuş ve üzerinde en çok çalışma yapılmış en önemli ısı şok proteinidir. Yapılan çalışmalar I.Ş.P.70'in sitoplazmada iki temel formu bulunur. I.Ş.P.70 olarak bilinen I.Ş.P.72 stres durumunda artarken, I.Ş.P.73 sürekli üretilir. Yine bu aile içinde yer alan I.Ş.P.75 mitokondride, I.Ş.P.78 endoplazmik retikulumda bulunur (Otake ve ark., 2006).

I.Ş.P.70 yapısında 3 major fonksiyonel bölge vardır (Schmid ve ark., 1998).

1-N-terminal adenosin trifosfataz (ATPaz) bölgesi: Yaklaşık 45 kDa ağırlığındadır. Adenosin trifosfatı (ATP) bağlar ve adenosin difosfata (ADP) hidroliz olur. Bu hidroliz diğer iki bölgedeki konformasyonel değişikliklere neden olur.

2-Substrat bağlayan bölgesi: Nötral, hidrofilik aminoasit kalıntılarını içermektedir. 15 kDa ağırlığındadır. Yedi peptid kalıntısıyla etkileşime girebilecek uzunluktadır.

3-C-terminal bölgesi: α -helikal yapıdan zengindir ve substrat bağlayan domain için kapak vazifesi görür. 10 kDa ağırlığındadır. I.Ş.P.70'in protein katlanma süreci ATP ve ADP fazı olmak üzere iki fazda gerçekleşir. ATP fazında I.Ş.P.70'e bağlı olan ATP, ısı şok protein molekülündeki C-terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin açık kalmasını sağlar. Ancak ATP bu bölgenin substrata karşı olan afinitesini azaltmaktadır (Liberek ve ark., 1991). DNAJ proteinleri bu bölgeye substratların bağlanmasını sağlar. Aynı zamanda DNAJ proteinleri I.Ş.P.70'de ATPazı aktive eder, moleküle bağlı olan ATP'nin ADP'ye dönüşmesini sağlar, ADP molekülü de ısı şok protein molekülündeki C-terminal bölgesini etkileyerek substrat bağlayıcı bölgenin kapalı kalmasını sağlar (Theyssen ve ark., 1996). ATPaz'ın ikincil ve üçüncül yapısı aktinin yapısına benzemektedir. Peptid omurgası amino ve karboksi gruplarına yan zincirle ve subdomainindeki omurga grupları hidrojen bağı oluşturur (McCarty ve ark., 1995).

Yeni sentezlenmiş proteinler ribozomlardan çıkar, substrat bağlayan bölgedeki hidrofobik aminoasit kalıntıları serisini tanır ve etkileşime girer. Bu spontan etkileşim geri dönüşümlüdür ve ATP bağlı formu serbestçe peptidleri bağlar ve salıverir. Substrat bağlayan bölgeye bağlı peptid I.Ş.P.70'in ATPaz aktivitesini stimüle eder, böylece ATP hidroliz oranını artırır. ATP, ADP'ye hidroliz olduğunda I.Ş.P.70'in bağlayan grubu kapanır (Schmid ve ark., 1998). I.Ş.P.70, genelde ATP bağlı formunda bulunur ve çok zayıf ATPaz aktivitesine sahiptir öyle ki spontan hidroliz dakikalarla bile oluşamaz. ADP bağlı form ile ATP bağlı form arasındaki dönüşüm peptid bağlama ve yardımcı koşaparonlar ile katalizlenmektedir. Bu

koşaperonlar etkileşimde olduğu proteinlerin varlığında I.Ş.P.70'in ATPaz aktivitesini artırır. Koşaperonlara örnek olarak ökaryotlarda I.Ş.P.40'ı ve prokaryotlarda DNAJ'ı verebiliriz (McCarty ve ark., 1995).

2.1. Isı Şok Proteinleri 70'in Terapötik Etkinliği

Stresin olumsuz etkilerine karşı hücreyi koruyan ve protein katlanmasında rol alan ısı şok proteinidir (Ojima, 2005). Stres esnasında hücrelerde ısı şok proteinlerinin görevleri yaygın olarak araştırılması sonucu, I.Ş.P.70 proteininin moleküler şaperon göreviyle denatüre proteinlerin çözmesini engellediği ve bu proteinlerin yeniden düzgün bir biçimde katlanmasında yardımcı olduğu saptanmıştır (Georgopoulos ve Welch, 1993; Baler ve ark., 1996). Yapılan çalışmalarda çöken proteinlerin I.Ş.P.70 –I.Ş.P.100 işbirliği ile çözülebilir hale getirildiği ve daha sonra tekrar katlanmaya uğradıkları görülmüştür (Petrof ve ark., 2004).

Yapılan son çalışmalar I.Ş.P.70'in ökaryotlarda düzenleyici proteinlerinin biyolojik aktivitelerinin düzenlenmesinde de rol aldığını göstermiştir. Bunlar arasında steroid hormon reseptörleri gibi nükleer reseptörler, kinazlar ve transkripsiyon faktörleri bulunur. Bu görevlerinde I.Ş.P.70'lere I.Ş.P.90, Cdc37 ve p23 gibi proteinler eşlik etmektedirler (Mayer ve Bukau, 2005). Bu sayede I.Ş.P.70'ler sinyal iletimi, hücre siklusu regülasyonu, differensiasyon ve apoptozda önemli roller üstlenerek onkogeneze, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve yaşlanma gibi konularda önemli görev üstlenirler (Jäättelä, 1999; Kregel, 2002).

I.Ş.P.70 özellikle I.Ş.P.90 ile birlikte hücre ölümü, differensiasyon, proliferasyon ve hücre homeostasisinin korunmasında görev alır (Mayer ve Bukau, 2005). I.Ş.P.70 apoptozda önemli rol oynayan sistein-proteaz grubu bir enzim olan kaspaz üzerinden apoptozu inaktive eder. I.Ş.P.70 düzeyinin artmasıyla TNF α gibi apoptotik faktörlerin işlevleri azalır (Jäättelä, 1999). Tersine I.Ş.P.70 azalması da apoptozu kolaylaştırır.

Gastrointestinal sistemde strese bağlı olarak I.Ş.P.70 artışı gözlemlenmesine rağmen koruyucu bir etki sağlamadığı görülmüştür (Otaka ve ark., 2006). Başka bir çalışmada (Sakamoto ve ark., 2005) gastrointestinal sistemde koruyucu bir etki için I.Ş.P.70'in I.Ş.P.32'yi ko-şaperon olarak kullandığı öne sürülmüş I.Ş.P.70'in kolonda koruyucu etkisi bildirilmiştir (Otaka ve ark., 2006).

I.Ş.P.70'in renal iskemide olumlu etkileri olduğu ve böbrek nakilleri sonrası iyileşme sürecine olumlu katkı sağladığı bilinmektedir (Aufricht, 2005). Bu etkinin detayları tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu etkide

hücre iskelet yapısının korunmasının önemli görev oynadığı düşünülmektedir (Vicencio ve ark., 2003).

I.Ş.P.70 ekspresyonu ağız hastalıklarıyla ilgili durumlarda sadece biyolojik stresin bir belirtici olarak değil, aynı zamanda ağız kanserlerinin patogeneğinde de önemli rol oynar. Son zamanlarda iskemi reperfüzyona bağlı olarak HSF 1'in inhibe edilmesinin I.Ş.P.70 ve I.Ş.P.70 birikimini uyardığı gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin iskemik-reperfüze kalpte HSF 1 inaktivasyonu, I.Ş.P.70 ve I.Ş.P.90 birikimini de uyardığı gösterilmiştir. Bu aktivasyon allopurinol ve katalaz verilmesiyle önlenabilir (Kaufman, 1998).

Yaşla ilgili yapılan bir çalışmada I.Ş.P.70 üretiminin yaş artışıyla azaldığı fakat ilginç olarak 100 yaş üzerinde I.Ş.P.70 üretiminin tekrar arttığı görülmüştür (Mayer ve Bukau, 2005).

Birkaç hücre türünde I.Ş.P.70'in fazla üretilmesi ile ilgili çalışmalar, tümör gelişimine doğru giden hücrelerde I.Ş.P.70'in arttığı fikrini desteklemektedir (Volloch ve Sherman, 1999). İnsan meme kanseri MCF-7 hücre kültürlerinde I.Ş.P.70'in aşırı ekspresyonunun G0/G1 fazının kısılması ile hücre çoğalmasının hızlanmasına neden olduğu bildirilmektedir (Barnes ve ark., 2001). Bu etki, I.Ş.P.70'in fazla üretimi ile hücre siklus regülatörü olan D1 siklinin stabilizasyonunun sağlanmasına bağlı olabilir (Diehl ve ark., 2003; Sherman ve Multhoff, 2007).

Tümörlerde I.Ş.P.70 ile yapılan çalışmalarda I.Ş.P.70'deki azalma çeşitli tümörlerde apoptoz benzeri hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Kaur ve Ralhan, 2000). I.Ş.P.70'deki azalma kanser hücre kültürlerinde hızlı erken yaşlanmaya neden olmaktadır (Yaglom ve ark., 2007).

2.2. Isı Şok Proteinleri 70'in etkinliğini arttıran besin takviyeleri

2.2.1. *Vaccinium myrtillus* (Yaban Mersini)

Galli ve ark. (2006), Yaban Mersini ile kısa süreli takviyenin beyin strese karşı I.Ş.P.70 aracılı nöroprotektif yanıt oluşturma yeteneğini artırıp artırmayacağını incelenmiş, yaban mersini müdahalesinin beyindeki bir dizi nörodejeneratif süreçlere karşı I.Ş.P.70 aracılı korumanın geliştirilmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu kısa süreli yaban mersini takviyesi beyindeki bir takım nörodejeneratif süreçlere karşı I.Ş.P.70 aracılı korumanın artmasına neden olabileceğini bildirmiştir.

2.2.2. *Hericium erinaceus* (Aslan Yelesi)

Wong ve ark. (2013), Aslan Yelesi (*Hericium erinaceus*) mantarının sulu ekstraktının sıçanlarda etanolün neden olduğu ülserlere karşı mide koruyucu etkilerini araştırmışlar, immünohistokimya analizinde mantar ekstraktı ile önceden tedavi edilen sıçanlarda I.Ş.P.70 'in yukarı regülasyonunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada gözlemlenen I.Ş.P.70 ekspresyonu, *H. erinaceus*'un sulu ekstraktının, I.Ş.P.70 'in düzenlenmesi yoluyla mide dokularını koruduğunu tespit etmişlerdir.

2.2.3. Sızma zeytinyağı

Menendez ve ark. (2013), sızma zeytinyağında bulunan secoiridoid polifenollerin ksenohormetik ve yaşlanma karşıtı aktivitesini araştırmışlar, sekoiridoid açısından zengin EVOO-PE7 ekstraktı ile tedavi sonucu indüklenebilir olan I.Ş.P. A6 (I.Ş.P.70B') geninin ekspresyonunun yaklaşık 11 kat arttığını bulmuşlardır.

2.2.4. Çinko

Putics ve ark. (2008), 48 günlük çinko takviyesi alan ve almayan sağlıklı yaşlı deneklerde, beslenme çinko ve çinko homeostazisinin stres tepkisi üzerindeki etkilerini incelemişler, kısa süreli çinko takviyesinin sağlıklı yaşlı donörlerden alınan lenfositlerde I.Ş.P.70 düzeylerinde belirgin bir artışla sonuçlandığını tespit edilmiştir.

2.2.5. Kurkumin (Zerdeçal)

Shen ve ark. (2007), Kurkuminin karaciğerde sıcak iskemide oluşturulan ratlarda iskemide/reperfüzyon (İ/R) hasarında koruyucu etkilerini, hepatik İ/R hasarında I.Ş.P.70 ve antioksidan enzim aktivitesi ile ilişkilerini incelemişler, Kurkumin ile ön tedaviden sonra I.Ş.P.70 ve antioksidan enzimlerin aşırı ekspresyonu, karaciğerin sıcak İ/R hasarına karşı korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir.

2.2.6. Resveratrol ve Kurkumin

Abd El-Fattah ve ark. (2016), bu çalışmada Resveratrol ve Kurkumin'in sıçanlarda di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP) kaynaklı testis hasarı üzerine etkilerini araştırmışlar, DEHP uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında I.Ş.P.70 testis gen ekspresyon düzeylerinde anlamlı artışlara neden olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca DEHP'nin neden olduğu patolojik değişikliklerin, resveratrol ve kurkumin ile ön tedavi ile hafifletildiğini tespit etmişlerdir.

2.2.7. Lavanta Esansiyel Yağı

Huang ve ark. (2021), bu çalışmada lavanta esansiyel yağın insan monosit THP-1 hücrelerinde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı inflamasyon reaksiyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmada, Lavanta esansiyel yağının LPS ile uyarılmış THP-1 hücrelerinde I.Ş.P.70 ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Sonuç olarak lavanta esansiyel yağının LPS ile indüklenen inflamatuvar etkiyi inhibe etmesinin I.Ş.P.70 ekspresyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

2.2.8. *Annona muricata* (Graviola)

Moghadamtousi ve ark. (2015), bu çalışmada halk arasında ekşi elma ağacı ve graviola olarak bilinen *Annona muricata* yapraklarının etil asetat ekstraktının, I.Ş.P.70 ve antioksidan savunmanın katılımı yoluyla sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlar, bu ekstraktın farklı dozlarda yaralarda önemli ölçüde iyileşmede etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iyileşmenin ekstrakt ile tedavi edilen yaralarda I.Ş.P.70'in belirgin bir şekilde artmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

2.2.9. *Artemisia*

Park ve ark (2015), çalışmalarında strese bağlı mukozal hasarları (SRMD) tetiklemek için suya daldırma stresi uygulanan ratlarda, *Artemisia*'nın izopropanol ve etanol ekstraktları arasındaki antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif etkiler dahil olmak üzere biyolojik etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda *Artemisia* ekstraktları, SRMD'ye karşı önemli antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu, izopropanol ekstraktları ile I.Ş.P.70 ekspresyon miktarının arttığı tespit edilmiştir.

3. Kaynaklar

- Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Hamid Sadık NA, Mohamed Ali B. Resveratrol and curcumin ameliorate di-(2-ethylhexyl) phthalate induced testicular injury in rats. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;1:225:45-54.
- Anonim: Heat shock proteins-structure and overview. Erişim adresi: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry/Chem43/Chem43/HSP/Structure>, Erişim Tarihi: 03.03.2006.
- Baler R, Zou J, Voellmy R. Evidence for a role of HSP 70 in the regulation of the heat shock response in mammalian cells. *Cell Stress Chap.* 1996;1:33-39.
- Barnes JA, Dix DJ, Collins BW, Luft C, Allen JW. Expression of inducible Hsp70 enhances the proliferation of MCF- 7 breast cancer cells and protects against the cytotoxic effects of hyperthermia. *Cell Stress Chap.* 2001;6(4):316–332.
- Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chap.* 2005;10(2): 86-103.
- Diehl JA, Yang W, Ronald A, Xiao RH, Emili A. Hsc70 Regulates Accumulation of Cyclin D1 and Cyclin D1- Dependent Protein Kinase. *Mol Cell Biol.* 2003;23(5):1764- 1774.
- Dobson CM, Ellis RJ. Protein folding and misfolding inside and outside the cell. *The Embo J.* 1998;17(18): 5251-5254.
- Georgopoulos C, Wech WJ. Role of major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:601-635.
- Henle KJ, Jethmalani SM, Nagle WA. Stress proteins and glycoproteins. *Int J Mol Med.* 1998;1(1): 25-32.
- Huang M, Liao MH, Wang YK, Huang YS, Wen HC. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflammation. *Am J Chin Med.* 2012;40(4):845-859.
- Jäättelä M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res.* 1999;248,30–43.
- Kaufman RJ. Molecular chaperones and the heat shock response. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 1998;1423(1):13-27.
- Kaur J, Ralhan R. Induction of apoptosis by abrogation of HSP70 expression in human oral cancer cells. *Int J Cancer.* 2000; 85(1):1-5.
- Kontaş aşkar T, Ergün N, Turunç V. Isı şok proteinler ve fizyolojik rolleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2007; 13 (1):109-114.
- Kregel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol.* 2002;92:2177–2186.

- Liberek K, Marszalek J, Ang D, Georgopoulos C. *Escherichia coli* DnaJ and GrpE heat shock proteins jointly stimulate ATPase activity of DnaK. Proc Natl Acad Sci. 1991;88:2874-2878.
- Matwee C, Betts DH, King WA. Apoptosis in the early bovine embryo. Zygote. 2000;8(1):57-68.
- Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism. Cell Mol Life Sci. 2005; 62:670-684.
- McCarty JS, Buchberger A, Reinstein J, Bukau B. The role of ATP in the functional cycle of the DnaK chaperone system. J Mol Biol. 1995;249: 126-137.
- Menendez JA, Joven J, Aragonés G, Barrajon-Catalan E, Beltan-Debon R, Borras-Linares I, et al. Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil. Cell Cycle. 2013; 12(4): 555-578.
- Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Hajrezaie, Karimian H, Abdulla MA, Kadir HA. Annona muricata leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. Int J Surg. 2015;18:110-117.
- Multhoff G. Molecular Chaperones in Health and Disease. Springer. 2006;279-304.
- Ojima N. Rainbow trout hspb1 (hsp27): Identification of two mRNA splice variants that show predominant expression in muscle tissues. Comp Biochem Physiol. 2005;148(3):277-285.
- Otaka M, Odashima M, Watanabe S. Role of heat shock proteins (molecular chaperones) in intestinal mucosal protection. Biochem Biophys Res Commun. 2006;348:1-5.
- Öztürk E, Kahveci N, Özlük K, Yılmazlar T. Isı Şok Proteinleri. Türk Cerrahi. 2009; 25(4):131-136.
- Park JM, Han YM, Lee JS, Ko KH, Hong SP, Kim EH, et al. Nrf2-mediated mucoprotective and anti-inflammatory actions of *Artemisia* extracts led to attenuate stress related mucosal damages. J Clin Biochem Nutr. 2015; 56 (2): 132-142.
- 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.
- Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease therapeutic targets or therapeutic agents. Expert Rev Mol Med. 2001;3(23):1-21.
- Putics A, Vödrös A, Malavolta M, Mocchegiani E, Csermely P, Soti C. Zinc supplementation boosts the stress response in the elderly: Hsp70 status is linked to zinc availability in peripheral lymphocytes. Exp Gerontol. 2008 ;43(5):452-461.

- RL Galli, DF Bielinski, A Szprengiel, B Shukitt-Hale, JA Joseph. Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal I.Ş.P.70 neuroprotection. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(2):344-350.
- Sakamoto N, Kokura S, Okuda T, Hattori T, Katada K, Isozaki Y, 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.
- Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem*. 1990;265(21): 12111-12114.
- Schmid DA, Baici H, Gehring P. Kinetics of molecular chaperone action. *Science* 1994;263:971-973.
- Shen SQ, Zhang Y, Xiang JJ, Xiong CL. Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13): 1953–1961.
- Sherman M, Multhoff G. Heat shock proteins in cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:192-201.
- Theysen H, Schuster HP, Bukau B, Reinstein J. The second step of ATP binding to DnaK induces pept ide release. *J Mol Biol*. 1996;263: 657-670.
- Vicencio A, Bidmon B, Ryu J, Reidy K, Thulin G, Mann A, et al. Development expression of HSP-72 and ischemic tolerance of the immature kidney. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:85-91.
- Volloch VZ, Sherman MY. Oncogenic potential of Hsp72. *Oncogene* 1999;18: 3648 -51.
- Whitley D, Goldberg SP, Jordan WD. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones. *J Vascul Sur*.1999; 29(4): 748-751.
- Wong JY, Abdulla MA, Raman J, Phan CW, Kuppusamy UR, Golbabapour S, et al. Gastroprotective effects of Lion's mane mushroom *Hericium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. (Aphyllphoromycetideae) extract against ethanol-induced ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat med*. 2013.
- Yaglom JA, Gabai VL, Sherman MY. High Levels of Heat Shock Protein Hsp72 in Cancer Cells Suppress Default Senescence Pathways. *Cancer Res*. 2007;67:2373-2381.