

Stres Granülleri Oluşumunda Kalsiyumun Olası Rolü

[Possible Effect Of Calcium In The Formation Of Stress Granules]

N. Nuray Ulusu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı
06100 Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Doç.Dr. N. Nuray Ulusu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
06100 Ankara, Türkiye
Tel: +903123245885
Faks: +903123100588
E-mail: nnulusu@hacettepe.edu.tr

Kayıt Tarihi: 11 Eylül 2008; Kabul Tarihi: 12 Ocak 2009
[Received: 11 September 2008; Accepted: 12 January 2009]

<http://www.TurkJBiochem.com>

ÖZET

Hücrenin hayatta kalabilmesi için değişen koşullara adaptasyonu çok önemlidir. Ökaryotik hücre çevrede meydana gelen farklı sinyallere göre metabolizmasını ayarlayarak anabolik enerjisini korur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar mRNA metabolizmasının hücrenin yaşamını sürdürebilmesinde kontrol noktalarından biri olduğunu göstermektedir. DNA hasarları, kromozomdaki anormallikler, onkogen aktivasyonu, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, çeşitli mutasyonlar stres granüllerinin ve 'processing body'lerin oluşumunu etkileyebilir. Bu granüller mRNA'nın translasyonu ve bozunumu ile ilgili görevleri olan çok yaygın sitoplazmik RNA yapılarıdır. Sitozolik serbest Ca²⁺ daki artış ise bu granüllerin oluşumunda rol oynayabilir. Hücre koşullarının değişmesine bağlı olarak bu granüller hücre ölümünde etkili olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Stres granülleri, RNA metabolizması, protein sentezi, kalsiyum

ABSTRACT

The metabolic response to adaptive conditions is very important for cell survival. Eukaryotic cell metabolism is exposed to different types of signals derived from the changing environment, therefore cell must be regulate its' metabolism according to the altering conditions. Recent findings demonstrate that mRNA metabolism is one of the regulatory key which is very important in survival of the cell. DNA damage, chromosomal abnormalities, oncogene activation, bacterial infections, viral infections, various mutations possibly will trigger stress granules and processing body formation. These granules are defined as cytoplasmic RNA structures which have very ubiquitous function in mRNA translation and decay. Increase in cytosolic free Ca²⁺ may have role in formation of cytosolic granules. These cellular granule formations may provoke cell death depending on the cellular conditions.

Key Words: Stress granules, RNA metabolism, protein synthesis, calcium, DNA'ya bağlanma

Hücre metabolizmasında enerjinin gereksiz harcanması için anabolik ve katabolik yolların bir düzen içinde çalışması ve her basamakta kontrol edilmesi gereklidir. Çevresel koşullardaki ani değişiklikler hücre için stres kaynağıdır. UV, ısı şoku, radyasyon, ozmotik şok, metaller, oksidatif stres, düşük pH, glukoz eksikliği, ksenediyotikler, iskemi, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar hücre için hayati önemi olan stresler arasındadır. Çevresel ve genetik faktörler her canlının yaşam süresini belirler. Hücrelerin, herhangi bir stres ile karşılaştıklarında yaşamlarını devam ettirebilmeleri için, bazı proteinlerin sentezine son verip karşılaştıkları stres ile mücadele edebilecekleri proteinleri sentezlemeye başladıkları bilinmektedir (1). Stres ile karşılaşıldığında yeni proteinlerin sentezlenmesi mRNA metabolizmasının yeniden programlanması ile başarılıdır. Translasyonun ertelenerek veya sonlandırılarak mRNA metabolizmasının yeniden programlanmasında birçok protein rol oynar. Stres altındaki hücrede mRNA'ların RNA granülleri formuna çevrilmesi ile proteinlerin translasyonu ertelenir (2). Çeşitli stresler ile oluşan RNA granülleri 'processing body' (PB) veya stres granülleri (SG) olarak isimlendirilir (3). SG, stres ölümcül değil ise geri dönüşümlüdür. Stres ortadan kalktığı anda translasyon başlar. Fakat stres uzun süreli ve ölümcül ise oluşan SG geri dönüşümsüzdür ve hücre ölümü ile sonuçlanır (4). SG ve PB'ler transkripsiyon, adhezyon, sinyalizasyonda rol alan çeşitli proteinleri de içerirler. Bu nedenle SG ve PB'lerin mRNA'nın translasyonu ve bozunumu dışında farklı fonksiyonlarının da olduğu düşünülmektedir (5).

Stres altındaki hücrede mRNA'nın sitozolik granüler forma çevrilmesinde ortak bir sinyal molekülü tetikleyici olabilir. Bütün hücrelerde kalsiyum homeostazı çok önemlidir ve hücre plastisitesinden, programlanmış hücre ölümüne kadar çok çeşitli fonksiyonları regüle eder (6, 7). Stres ile karşılaşan hücrede kalsiyum düzeyinin yükselmesi ile SG oluşması ve buna bağlı olarak translasyonun durması arasında bir bağlantı olabilir. Stres uzun süreli ve ölümcül ise kalsiyum düzeyinin daha çok yükselmesi mRNA translasyonunu engellediği için hücre ölümü gerçekleşebilir.

Hücrenin yaşamını hücrenin mikro-çevresi etkiler. Hücrenin değişen çevre koşullarına göre mRNA translasyonunu tekrar programlamasının başlatılmasında kalsiyumun rolü olabilir. Hücrede kalsiyumun metabolizma, gen ekspresyonu, hücre ölümü, transkripsiyon ve proliferasyon gibi çok çeşitli fonksiyonları vardır (8-10). Hücre granüllerinin ve kalsiyumun hücredeki fonksiyonları arasında paralellik vardır. Bu nedenle hücre granüllerinin oluşmasında kalsiyum sinyal molekül olabilir.

Ayrıca çeşitli virüs ve bakteriyel enfeksiyonların kanseri tetiklediği bilinmektedir. Enfeksiyona bağlı olarak SG ve PB'lerin birbirine dönüşüm mekanizmasında bir bozukluk olması hücrede apoptozu engelleyerek çeşitli karsinoma tiplerinin oluşmasında etkili olabilir.

Hücre metabolizmasının farklı biyokimyasal ve fizyolojik koşullara göre çok yönlü olarak kontrol edildiği her

gün biraz daha fazla aydınlığa kavuşmaktadır. SG ve PB'lerin çeşitli faktörlere bağlı olarak oluşması, birbirine dönüşüm mekanizması, regülasyonu ilerideki yıllarda ilaç araştırmada önemli bir yer tutabilir. Hastalıkların teşhisi ve tedavisinde yardımcı olabilecek olan her bulgu insan ve canlı yaşamının daha nitelikli ve mükemmel olmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

- [1] Nelson DL, Michael MC. (2005) Three-dimensional structure of proteins Lehninger Principles of Biochemistry s. 116-156 W.H Freeman and Company New York.
- [2] Uniacke J, Zerges W. (2008) Stress induces the assembly of RNA granules in the chloroplast of *Chlamydomonas reinhardtii* J Cell Biol. 25;182(4):641-6.
- [3] Bond U. (2006) Stressed out! Effects of environmental stress on mRNA metabolism. FEMS Yeast Res. 6(2):160-70.
- [4] Kedersha NL, Gupta M, Li W, Miller I, Anderson P. (1999) RNA-binding Proteins TIA-1 and TIAR Link the Phosphorylation of eIF-2 α to the Assembly of Mammalian Stress Granules. J Cell Biol, 147, 1431-1442.
- [5] Anderson P, Kedersha N. (2008) Stress granules: the Tao of RNA triage. Trends Biochem Sci. 33(3):141-50
- [6] Tanyel FC, Uluşu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. (2002) Less calcium in cremaster muscles of boys with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. Urol Int. 69(2):111-5
- [7] Tanyel FC, Uluşu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. (2003) Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. Urol Int. 70(3):211-5.
- [8] Tandoğan B, Uluşu NN. (2005) Importance of calcium. Turk J Med Sci 35 197- 201.
- [9] Tandoğan B, Uluşu NN. (2005) Turk J Bioch. Calcium Binding proteins. 31 36-40.
- [10] Uluşu NN, Tandoğan B, Tanyel FC. (2007) Sarco(endo)plasmic reticulum and plasmalemmal Ca(2+)-ATPase activities in cremaster muscles and sacs differ according to the associated inguinal pathology. 25 515-519.