

Bölüm 3

HÜCRESEL BOYUTTA YENİ BİR GERİ DÖNÜŞÜM MEKANİZMASI

Sercan KAYA¹
Tuba YALÇIN²
Murat BOYDAK³

Hücrede bulunan birçok proteinin görevini tamamladıktan sonra yıkılması gerekmektedir. Yaşam ömrünü tamamladığı halde yıkılmayan proteinler, hücrede birçok hasara neden olmaktadır. Yanlış katlanmış, yıpranmış veya eskimiş proteinlerin hücre içinde birikmeleri birçok nörodejeneratif hastalıkta görülen ortak özelliktir. Bu birikimler ve çökeltiler hastalığın özelliğine bağlı olarak farklı protein yapıları, farklı sinir hücre tipleri ve farklı hücre içi organellerde görülebilmektedir. Bazı durumlarda birikim tek bir nokta mutasyon ile oluşurken diğer durumlarda, bazı amino asit tekrarları ya da polimerizasyon yatkınlığına sebep olan üç boyutlu yapılar (beta plakları) çökme nedeni olabilir. Bu değişiklikler sadece ilgili proteini değil, sinir hücreleri içindeki birçok yolağı da doğrudan etkileyerek sinaps kaybı ve hücre ölümüne yol açabilen hücresel anormalliklere de sebep olabilirler (Rubinsztein & ark., 2011).

Alzheimer hastalığı hafıza kaybı, bilişsel bozukluk ve bunama ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalıklı beyin dokularında amiloid beta öncül proteinlerinden köken alan beta amiloid plakları ve hücre içi nörofibril yumaklarının birikimi gözlenmektedir. Bu plaklar, amiloid öncül proteinin anormal işlenmesi ve aşırı üretiminden dolayı birikmektedir. Yapılan çalışmalarda hücre içi anormal yapıdaki proteinlerin temizlenmesinde rol oynayan temel yollardaki (übikitin proteazom sistemi ve otofaji) aksaklıkların, hastalığın oluşması ve ilerlemesine katkı sağladığını göstermektedir (Huang & Mucke, 2012). Parkinson hastalığı, Substantia Nigra'daki dopaminerjik sinir hücre kaybı ile karakterize, ilerleyici nörodejenerasyon gösteren, nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson, sinir hücrelerinde mutant alfa-sinüklein proteinleri ve bunların birikmesiyle oluşumuna katkı sağladığı Lewy cisimcikleri ile seyreder (Singleton & ark., 2003). Huntington hastalığı, Huntingtin (Htt) proteinindeki çoklu glutamin (poly-Q)

¹ Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi, sercan.kaya@batman.edu.tr

² Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi, tubayalcin1@hotmail.com

³ Profesör Doktor, Selçuk Üniversitesi, yigitharput@gmail.com

KAYNAKÇA

- Abrahamsen, H. and Stenmark, H. (2010). Protein secretion: unconventional exit by exophagy. *Curr. Biol.* 20, 415–418.
- Aburto, M. R., Hurlé, J. M., Varela-Nieto, I., Magariños, M. (2012). Autophagy during vertebrate development. *Cell* 1: 428–448.
- Axe, E. L., Walker, S. A., Manifava, M. ve ark. (2008). Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.* 182:685701.
- Bader, N., Grune, T., et al. (2006). “Protein oxidation and proteolysis”, *Biol Chem*, 387 (10–11), 1351–5.
- Bakowska-Zywicka, K., Tyczewska, A., Twardowski, T. (2006). Mechanism of peptide bond formation on the ribosome – controversions. In Polish. *Postepy Biochem.* 52, 166–172.
- Berger, Z., Davies, J. E., Luo, S., Pasco, M. Y., Majoul, I., O’Kane, C. J., et al. (2006). Deleterious and protective properties of an aggregate-prone protein with a polyalanine expansion. *Hum Mol Genet.* 15(3):453-65.
- Berger, Z., Ravikumar, B., Menzies, F. M., Oroz, L.G., Underwood, B. R., Pangalos, M. N., et al. (2006). Rapamycin alleviates toxicity of different aggregate-prone proteins. *Hum Mol Genet* 15(3):433-42.
- Castro-Obregon, S. (2010). The discovery of lysosomes and autophagy. *Nature Education* 3: 49.
- Cebollero, E., Reggiori, F., Kraft, C. (2012). Reticulophagy and ribophagy: regulated degradation of protein production factories. *Int. J. Cell Biol.* 2012, 182834.
- Changou, C. A., Chen, Y. R., Li, X., et al. (2014). Arginine starvation-associated atypical cellular death involves mitochondrial dysfunction, nuclear DNA leakage, and chromatin autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 14147–14152.
- Christian, P., Sacco, J., Adeli, K. (2013). Autophagy: emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 1831, 819–824.
- Davies, K. J. (2003). “Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome”, *Biochimie*, 83 (3–4), 301–10.
- Deosaran, E., Larsen, K. B., Hua, R., et al. (2013). NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes. *J. Cell Sci.* 126, 939–952.
- Dupont, N., Temime-Smaali, N., Lafont, F. (2010). How ubiquitination and autophagy participate in the regulation of the response to bacterial infection. *Cell* 102, 621–634.
- Erenpreisa, J., Huna, A., Salmina, K., et al. (2012). Macroautophagy-aided elimination of chromatin: sorting of waste, sorting of fate? *Autophagy* 8, 1877–1881.
- Firat, F. ve Özbilgin, M. K. (2018). Selective Autophagy And Subtypes. *Balıkesir Medical Journal* 2;1.
- Garrido, C., Brunet, M., Didelot, C., Zermati, Y., Schmitt, E., Kroemer, G. ve ark. (2006). “Heat Shock Proteins 27 and 70: Anti-Apoptotic Proteins with Tumorigenic Properties”, *Cell Cycle*, 5 (22), 2592–601,
- Geisler, S., Holmstrom, K. M., Skujat, D., Fiesel, F. C., Rothfuss, O. C., Kahle, P. J., et al. (2010). PINK1/ Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol* 12(2):119-31.
- Grasso, D., Ropolo, A., Lo, R., et al. (2011). Zymophagy, a novel selective autophagy pathway mediated by VMP1-USP9x-p 62, prevents pancreatic cell death. *J. Biol. Chem.* 286, 8308–8324.
- Güler, G. (2015). İnsan psmd4 promotörünün klonlanması ve karakterizasyonu. *Balıkesir*

- Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, biyoloji anabilim dalı, yüksek lisans tezi.
- Haas, A. L., et al. (1995). "Coordinated induction of the ubiquitin conjugation pathway accompanies the developmentally programmed death of insect skeletal muscle", *J Biol Chem*, 270 (16), 9407–12.
- Huang, Y. and Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 148(6): 1204-22.
- Hung, Y. H., Chen, L.M., Yang, J. Y., et al. (2013). Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover. *Nat. Commun.* 4, 2111.
- Jiang, S., Wells, C. D., Roach, P. J. (2011). Starch-binding domain-containing protein 1 (Stbd1) and glycogen metabolism: identification of the Atg8 family interacting motif (AIM) in Stbd1 required for interaction with gabarapl1. *Biol. Chem. Res. Commun.* 413, 420–425.
- Klionsky, D. J. (2005). The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *J Cell Sci* 118:7–18.
- Knöferle, J., Koch, J. C., Ostendorf, T., et al. (2010). Mechanisms of acute axonal degeneration in the optic nerve in vivo. *PNAS* 107, 6064–6069.
- Kocatürk, N. M., Gözüaçık, D. (2017). Otofaği ve Nörodejeneratif Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*;5(1):11-20.
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., et al. (2006). Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 441(7095): 880-4.
- Komatsu, M., Wang, Q. J., Holstein, G. R., Friedrich, V. L., Jr. Iwata, J., Kominami, E., et al. (2007). Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(36): 14489-94.
- Kon, M., Cuervo, A. M., (2010). Chaperone-mediated autophagy in health and disease. *FEBS Letters* 584:1399 -1404
- Kraft, C., Peter, M., Hofmann, K. (2010). Selective autophagy: ubiquitin-mediated recognition and beyond. *Nature cell biology* 12: 836–841.
- Landles, C., Bates, G. P. (2004). Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. Fourth in molecular medicine review series. *EMBO Rep* 5(10):958-63.
- Levine, B., Mizushima, N., Virgin, H. W. (2011). Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 469:323 –335.
- Liman, N. ve Suna, D. C. (2017). A Cytoprotective Mechanism: Autophagy. *Journal Of Health Sciences, Derleme.* 26: 275-281.
- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Zipursky, S. L., Darnell, J. (2004). *Molecular cell biology*, 66–72.
- Macintosh, G. C., Bassham, D. C. (2011). The connection between ribophagy and ribosomal RNA decay. *Autophagy* 7 (6), 662–663.
- Maejima, I.A., Takahashi, H., Omori, T., et al. (2013). Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J.* 32, 2336–2347.
- Massey, A. C., Zhang, C., Cuervo, A. M. (2006). Chaperonemediated autophagy in aging and disease. *Curr Top Dev Biol* 73: 205–235.
- Mijaljica, D., Prescott, M., Devenish, R. J. (2012). A late form of nucleophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* 7 (6), e40013.
- Mizushima, N. (2007). Autophagy: process and function. *Genes Dev* 21: 2861–2873.
- Mizushima, N., Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell.* 147: 728741.
- Mizushima, N., Ohsumi, Y., Yoshimori, T. (2002). Autophagosome formation in mamma-

- lian cells. *Cell Struct Funct* 27: 421–429.
- Murrow, L., Debnath, J. (2013). Autophagy as a stress response and quality control mechanism— implications for cell injury and human disease. *Annu Rev Pathol* 8: 105–137.
- Müller, O., Sattler, T., Flötenmeyer, M., et al. (2000). Autophagic tubes: Vacuolar invaginations involved in lateral membrane sorting and inverse vesicle budding laboratorium der Max-Planck. *J Cell Biol*. 151: 519–528.
- Park, S. H., et al. (2007). “The cytoplasmic Hsp70 chaperone machinery subjects misfolded and endoplasmic reticulum import-incompetent proteins to degradation via the ubiquitin-proteasome system”, *Mol Biol Cell*, 18 (1), 153–65.
- Pavel, M., Rubinsztein, D. C. (2017). Mammalian autophagy and the plasma membrane. *FEBS J* 284: 672– 679.
- Qin, Z. H., Wang, Y., Kegel, K. B., Kazantsev, A., Apostol, B. L., Thompson, L. M., et al. (2003). Autophagy regulates the processing of amino terminal huntingtin fragments. *Hum Mol Genet* 12(24): 3231-44.
- Ravikumar, B., Duden, R., Rubinsztein, D. C. (2002). Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy. *Hum Mol Genet* 11(9):1107-17.
- Rodriguez-Rocha, H., Garcia-Garcia, A., Panayiotidis, M. I., Franco, R. (2011). DNA damage and autophagy. *Mutat Res* 711: 158–166.
- Rubinsztein, D. C., DiFiglia, M., Heintz, N., et al. (2005). Autophagy and its possible roles in nervous system diseases, damage, and repair. *Autophagy* 1, 11–22.
- Rubinsztein, D. C., Marino, G., Kroemer, G. (2011). Autophagy and aging. *Cell*. 146(5): 682–695.
- Rubinsztein, D. C., Shpilka, T., Elazar, Z. (2012). Mechanisms of autophagosome biogenesis. *Curr Biol* 22(1):R29-34.
- Sattler, T., Mayer, A. (2000). Cell-Free Reconstitution of Microautophagic Vacuole Invagination and Vesicle Formation. *J Cell Biol* 151: 529–538.
- Simonsen, A., Tooze, S. A. (2009). Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3– kinase complexes. *J Cell Biol* 186: 773–782.
- Singh, R., Cuervo, A. M. (2012). Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. *Int. J. Cell Biol*. 2012, 282041.
- Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J. ve ark. (2003). Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson’s disease. *Science* 2003; 302(5646): 841.
- Uttenweiler, A., Schwarz, H., Mayer, A. (2005). Microautophagic vacuole invagination requires calmodulin in a Ca²⁺ independent function. *J Biol Chem* 280: 33289–33297.
- Uyanıkgil, Y., Sümer Turanlıgil, C. (2010). “Ubikitin-Proteozom Yolağının Karsinojenlerdeki Rolü”, *Arşiv*, 19: 36.
- Vaccaro, M. I. (2012). Zymophagy: selective autophagy of secretory granules. *Int. J. Cell Biol*. 396705.
- Wang, Y., Peng, R. Q., Li, D. D. ve ark. (2011). Chloroquine enhances the cytotoxicity of topotecan by inhibiting autophagy in lung cancer cells. *Chin. J. Cancer*. 30: 690–700.
- Yang, Z., Klionsky, D. J. (2007). Permeases recycle amino acids resulting from autophagy. *Autophagy* 3: 149– 150.
- Yoshii, S. R., Kishi, C., Ishihara, N., Mizushima, N. (2011). Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 286(22): 19630-40.
- Yue, Z. (2007). Regulation of neuronal autophagy in axon. *Autophagy* 3 (2), 139–141.