

Pentraksinler

Nilay Günaştı¹, Şenay Balcı¹, Lülüfer Tamer¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

Öz

Pentraksinler evrimsel olarak korunmuş olan bir protein ailesidir. Pentraksinler alt biriminin birincil yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak iki gruba ayrılır. Gen organizasyonunu, kromozom lokalizasyonunu ve ligand-tanımaya yeteneğine uzun ve kısa pentraksinler farklılık gösterebilirler. Kısa pentraksinlerden C-reaktif protein ve serum amiloid P bileşeni çoğunlukla interlökin-6' nın uyarılması ile karaciğerden sentezlenir. Uzun pentraksinlerin ilk olarak keşfedilen en önemli üyesi olan Pentraksin-3, endotelial hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak sentezlenir. Bu derlemede, özellikle pentraksin-3 olmak üzere pentraksin ailesi üyelerinin özellikleri ve yapısı ile ilgili bilgilerin aktarılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: pentraksin-3, kısa pentraksinler, uzun pentraksinler

Pentraxins

Abstract

Pentraxins are a family of evolutionarily conserved proteins. Based on the primary structure of the subunit, pentraxins are divided into two groups as short and long ones. Long and short pentraxins may differ in gene organization, chromosome localization and ligand-recognition ability. Short pentraxins that include C-reactive protein and serum amyloid P-component, are synthesized in the liver mostly upon interleukin-6 stimulation. Pentraxin-3, the first discovered major member of long pentraxins, is synthesized as a cytokine-inducible gene in endothelial cells and fibroblasts. In this review, it is aimed to give information about the properties and structure of pentraxin family members, especially pentraxin-3.

Keywords: Pentraxin-3, long pentraxins, short pentraxins

Yazının geliş tarihi: 01.09.2016, **Yazının Kabul tarihi:** 28.11.2016

Sorumlu yazar: Nilay GÜNAŞTI, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 33343 Yenişehir/ Mersin. Tel: 0324 361 06 84/1221, Faks: 0324 241 00 98, E-posta: nilay_gnsti@hotmail.com

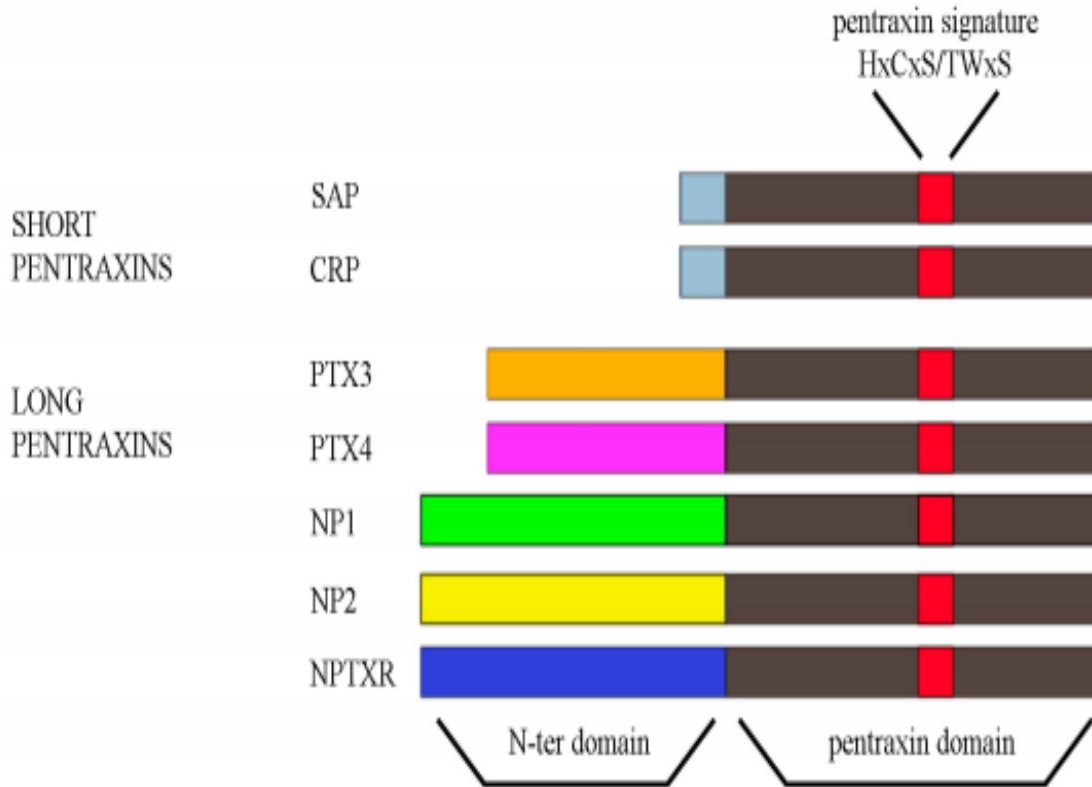
Giriş

Pentraksinler, 250-300 milyon yıl önce at nalı yengecedinden (*Limulus polyphemus*) birkaç farklı formu keşfedilmiş olan glikoproteinlerdir. Milyonlarca yıl önce keşfedilmesine rağmen, bu proteinlerin fonksiyonlarının anlaşılması 1900'lü yılları bulmuştur.¹ Pentraksin terimi Yunanca "Penta" (beş) ve "Ragos" (meyveler) kelimelerinden köken almıştır.²

Pentraksinler, evrimsel olarak korunmuş olan bir protein ailesidir. Pentraksin ailesi, karboksi-terminal bölgesinde bulunan korunmuş sekiz aminoasit uzunluğunda "Pentraksin domain", kalsiyuma bağımlı ligand bağlama ve baklagil lektinlerine benzer farklı bir düzleştirilmiş β - jellyroll yapısı ile

karakterize edilir. Beş özdeş alt birimden oluşan akut faz reaktanları olup, yapı olarak siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil proteinlerdir.³

Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır (Şekil 1).⁴ İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar araçların yanıt olarak hepatositlerde ürettiği yaklaşık 25-kDa 'lık C Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid P Bileşeni (SAP) kısa pentraksinler olarak adlandırılır.⁵ Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi enflamatuvar uyarıcıya tepki olarak üretilen Nöronal pentraksin reseptörü (NPTXR), Nöronal pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal pentraksin-2 (NPTX2), Pentraksin-4 (PTX 4) ve Pentraksin-3 (PTX 3) ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır.⁶



Şekil 1: Uzun ve kısa pentraksinler.⁴

Kısa Pentraksinler (Crp ve Sap)

Kısa pentraksinlerin ortak yapısı, pentamerik simetriyle düzenlenmiş 5 veya 10 özdeş alt ünitelerden oluşan 25 kDa'lık glikoproteinlerdir.⁷ 1929 yılında ilk keşfedilen üyesi CRP, insanlarda en karakteristik akut faz proteini olarak tanımlanmıştır.⁸ 1965 yılında keşfedilen⁹ SAP insanlarda akut faz proteini olmamasına rağmen, farelerde akut faz yanıtta belirgin olarak yükselir.¹⁰

C-Reaktif Proteinin (CRP) Yapısı ve Özellikleri

CRP pnömokokal hücre duvarının C-Polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır.¹¹ CRP, 23 kDa'lık beş alt birimden oluşan pentraksin ailesinden olup, insan doğal bağışıklık cevabında rol oynar. Yapımını artıran en önemli faktörler; IL-6, İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve TNF α 'dır.¹²

Yarılma ömrü 19 saat olan ve akut faz proteini olarak bilinen CRP düzeyleri 3 mg /L' nin altındadır. Akut faz yanıtta CRP konsantrasyonu her sekiz saatte iki katına çıkar ve 36-50 saat içinde maksimum seviyeye ulaşır. Konsantrasyonunun binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi CRP' nin çarpıcı biyolojik özelliklerindedir.¹³

Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirticidir. Günümüzde, aterosklerozun damarsal bir inflamasyon olduğu görüşü, yaygın olarak kabul görmektedir. CRP' nin kardiyometabolik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP' nin yalnızca basit bir inflamasyon belirtici değil; aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılmasını da içeren aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol üstlendiğini bilinmektedir.¹⁴

Serum Amiloid P Bileşenin (SAP) Yapısı ve Özellikleri

SAP, 1965 yılında keşfedilmiştir. Beş ya da 10 alt birimin nonkovalent bağlanmasıyla oluşan bir glikoproteindir. SAP geni 1. kromozom üzerine lokalizedir. SAP sadece hepatositlerde salgılanır. Ve yaklaşık olarak 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir. SAP insan serumunda yaklaşık 30-50 μ g/mL' lik konsantrasyonlarda bulunur. SAP ve CRP % 66 aynı yapıya sahiptir. Akut veya kronik inflamasyonlarda CRP'nin aksine serum konsantrasyonları normal sınırlara yakın kalır.¹⁵ İnsanlarda akut faz proteini olmamasına rağmen farelerde akut faz proteini olduğu savunulmaktadır.¹⁶ SAP ve CRP ligand tanıma ve bağlamada çeşitli farklılıklar gösterebilir. CRP, kompleman sistemin klasik yolunu aktive ederken, SAP için bu tartışma konusudur.

Uzun Pentraksinler

Uzun pentraksinler kısa pentraksinlere göre; gen organizasyonunda, kromozom lokalizasyonunda, ligand-tanıma yeteneğinde farklılık gösterebilirler. Uzun pentraksinlerin en önemli üyesi PTX 3, ilk olarak endotelial hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak 1990' lı yılların başlarında keşfedilmiştir. Uzun pentraksin ailesinin diğer üyeleri NPTX1, NPTX2, NPTXR ve yeni tanımlanmış olan PTX 4'tür.¹⁷ NPTXR, insanlarda NPTXR geni tarafından kodlanan bir proteindir.¹⁸

Nöronal Pentraksin 1'in (NPTX1) Yapısı ve Özellikleri

NPTX1, insan ve fare NP1 genleri kromozom 17q25 lokalizedir. İlk olarak genom tarama tekniği ile pankreas kanserlerinde metilasyon olaylarının analizi ile keşfedilmiştir. NPTX1 serviks kanserlerinin metilasyon markeri olarak önerilmiştir.¹⁹

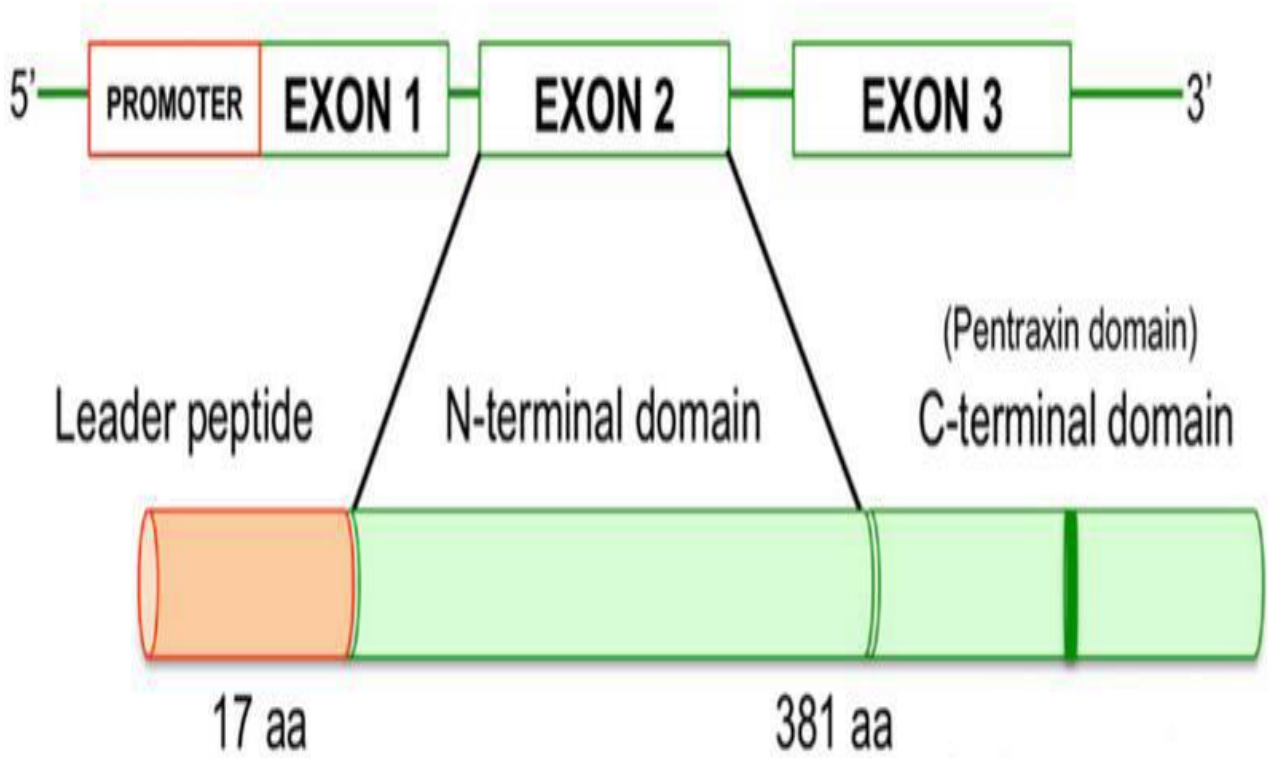
Nöronal Pentraksin 2'in (NPTX2) Yapısı ve Özellikleri

NPTX2, insanlarda NPTX2 geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir. NPII geni, 11 kb uzunluğunda dört intron içerir ve 7. kromozomda (7q21.3-q22.1) lokalizedir. Bu genin Parkinson hastalığında rol aldığı düşünülmektedir.²⁰

Pentraksin-3'ün (PTX 3) Yapısı ve Özellikleri

1990' larda keşfedilmiş olan PTX 3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten

oluşan multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX 3 geni, 3.kromozomda q 25 bantına lokalize olmuştur. İki intron ve üç ekson içerir²¹ (Şekil 2).



Şekil 2: PTX 3 yapısı²¹

Ekzonlar sırasıyla lider peptid, N terminal domain ve Pentraksin domaini sentezler.²²

PTX 3, disülfid bağları ile stabilize olan sekiz alt birimden oluşur. Kuarterner yapının belirleyicisi proteinin N-terminal alanına lokalizedir. N-terminal bölgede sistein artıkları bulunur ve bunlar disülfid bağlarıyla bir aradadır. Proteinin kuarterner yapısının stabilizasyonu kovalent (disülfid) ve non-kovalent bağlar ile sağlanır.²³ PTX 3, kısa pentaksinler ile 203 amino asitlik C-terminal bölgesi homolog iken N-terminal bölgesi farklıdır. N-terminal bölgesi 4 α -heliks yapıdan oluşmaktadır. N-glikozilasyon alanı C-terminal bölge üzerindeki Asn220 saptanmıştır. Asn220'de oligosakaritler kompleks ya da heterojen yapıda sialik ve fukozil şeker parçaları olabilir.²⁴

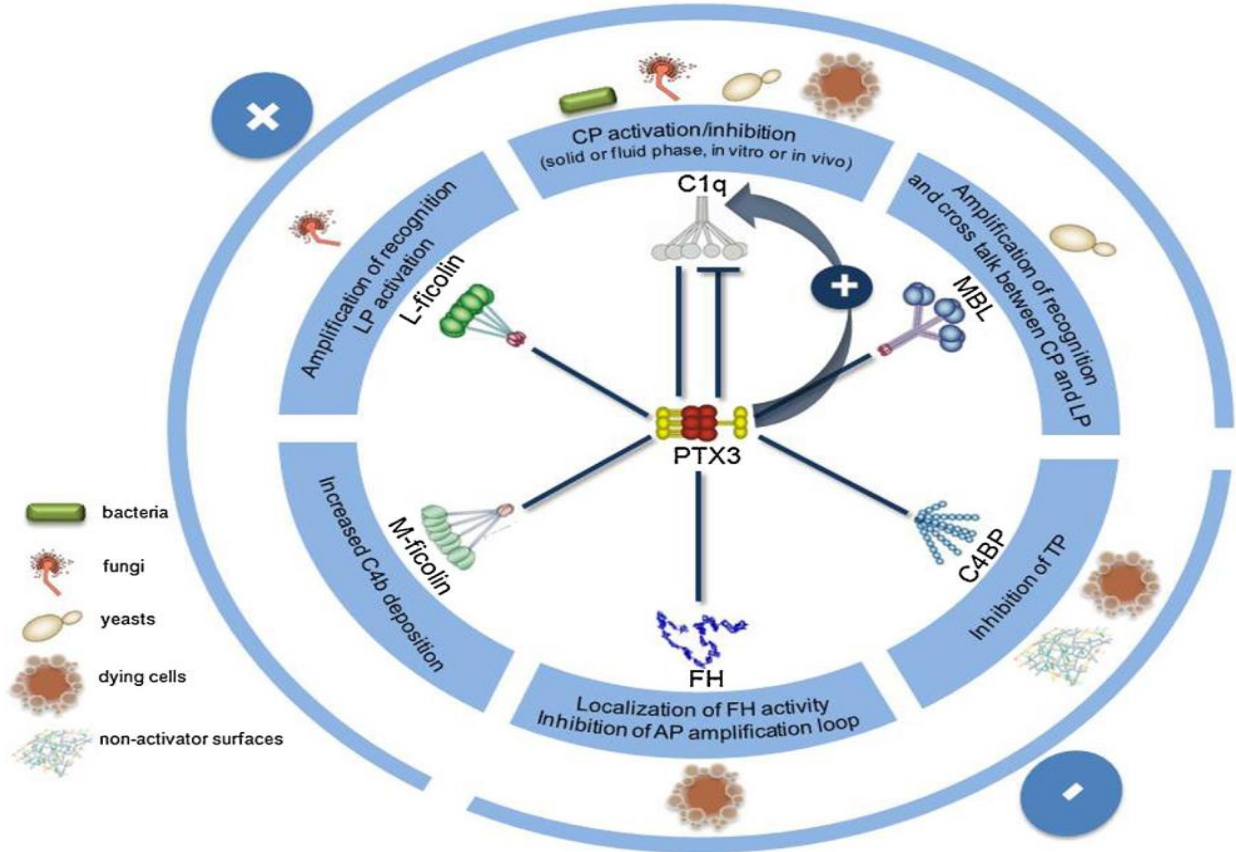
PTX 3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX 3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyici-uyaran ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP ve SAP'dan farklıdır.¹⁷ PTX 3 kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünü de aktive eder.

Kompleman sistem ve Pentraksin 3

Kompleman sistem, konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Kompleman sisteminin 30 kadar proteinden meydana geldiği; hücre membran regülatör proteini ve yedi hücre membran reseptörünün olduğu; klasik ve alternatif yola ilaveten bir de lektin yolunun olduğu bilinmektedir.

Kompleman sisteminin normalde ve bir uyarıcı olmadığı sürece inaktif olduğu bilinmektedir. Kompleman sisteminin aktivasyonu çeşitli biyolojik yanıtlara yol açar. PTX 3 C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek üç yolun da aktivasyonu sağlar. PTX 3, C1q molekülüne bağlanarak kompleman sisteminin klasik yolunu aktive eder ve makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlar.

PTX 3, C1q bağlanan klasik pentraksinlerden farklı olarak, bu etkileşim kalsiyumdan bağımsız gerçekleşir.¹¹ PTX 3 lektin yolunun üyeleri olan fikolin-1, fikolin-2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek lektin yolunu, klasik ve lektin yollarına ek olarak, faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive eder (Şekil 3).²⁵



Şekil 3: Kompleman sistemde PTX3'ün rolü²⁵.

Fizyolojik Pentraksin-3 düzeyleri

Sağlıklı bireylerde PTX 3 düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili ve kan şekeri ile ilişkilidir. Normal durumda PTX 3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dir. Birçok patolojik durumda plazma düzeyi hızla yükselme gösterdiği için tanıs ve prognostik role sahip olabilir. Plazma PTX 3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX 3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte

yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir.

Sonuç

Pentraksinler evrimsel olarak uzun yıllar boyunca korunmuş glikoprotein ailesidir. Kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır. Kısa pentraksinlerden CRP geçmişten günümüze kadar akut faz reaktanı olarak kullanılmaktadır. Uzun pentraksinlerin özellikleri araştırılmaya

devam edilmekte olup²⁶ son yıllarda uzun pentraksinlerden PTX 3'ün klinik durumlardaki rolü incelenmiş ve PTX 3'ün makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, düz kas hücreleri ve aterosklerotik lezyonlarda ağırlıklı olarak bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar plazma PTX 3 konsantrasyonunun inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, Chug-Straus sendromu, Wegener granülomatozu ve mikroskobik polianjitis gibi hastalıklarda artmış olduğunu ve belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.²⁷

Kaynaklar

1. Robey FA, Liu TY. Limulin: a C-Reactive Protein From *Limulus Polyphemus*. *The Journal of Biological Chemistry* 1981;256(2):969-975.
2. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-Reactive Protein, Inflammation and Coronary Heart Disease. *The Egyptian Heart Journal* 2015;67(2):89-97.
3. Emsley J, White HE, O'Hara BP, Oliva G, Srinivasan N, Tickle IJ, Blundell TL, Pepys MB, Wood SP. Structure of Pentameric Human Serum Amyloid P Component. *Nature* 1994; 367(6461):338-45.
4. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, and Mantovani A. Pentraxins At The Crossroads Between Innate Immunity, Inflammation, Matrix Deposition, And Female Fertility. *Annual Review of Immunology* 2005;23:337-366.
5. Pepys MB, Hirschfield G. C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation* 2003;111(12):1805-1812.
6. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural Recognition And Functional Activation of Fc γ By Innate Pentraxins. *Nature* 2008;456(7224):989-992.
7. Nehemiah C, Darrell P, Richard H.G. Serum Amyloid P: A Systemic Regulator of the Innate Immune Response. *Journal of Leukocyte Biology* 2014;96:739-743.
8. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions In Pneumonia With a Nonprotein Somatic Fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-571.
9. Cathcart ES, Comerford FR, Cohen AS. Immunologic Studies on a Protein Extracted From Human Secondary Amyloid. *N Engl J Med* 1965;273:143-146.
10. Vilahur G, Badimon L. Biological Actions Of Pentraxins. *Vascul Pharmacol* 2015;73:38-44.
11. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, et al. Recombinant Interleukin 6 Regulatesthe Transcriptional Activation of a Set of Human Acute Phase Genes". *J Biol Chem* 1988;263:12554-12558.
12. Yap SH, Moshage HJ, Hazenberg BP, Roelofs HM, Bijzet J, Limburg PC, Aarden LA, Van Rijswijk MH. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibits Interleukin (IL)-1 and/or IL-6 Stimulated Synthesis of C-Reactive Protein (CRP) and Serum Amyloid A (SAA) In Primary Cultures of Human Hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1991;1091(3):405-408.
13. Adukauskiene D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. Clinical Relevance of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiology. *Medicina (Kaunas)* 2016;52(1):1-10.
14. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control Of The Acute Phase Response: Serum C-Reactive Protein Kinetics After Acute Myocardial Infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-242.
15. Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR Collins PM, Hohenester E. Amyloid P component. A critical review. *Amyloid: Int J Clin Invest Uzm.* 1997;4:274 - 295.
16. Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, Barbagallo M, Magrini E, Garlanda C, Mantovani A. The Pentraxins PTX3 And SAP In Innate Immunity, Regulation of Inflammation and Tissue Remodelling. *J Hepatol.* 2016;64(6):1416-1427.
17. Inforzato A, Reading PC, Barbati E, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. The "Sweet" Side of a Long Pentraxin: How Glycosylation Affects Ptx3 Functions in Innate Immunity and Inflammation. *Immunol* 2012;3:407.
18. Dodds DC, Omeis IA, Cushman SJ, Helms JA, Perin MS. Neuronal Pentraxin Receptor, a Novel Putative Integral Membrane Pentraxin That Interacts With Neuronal Pentraxin 1 And 2 And Taipoxin-Associated

- Calcium-Binding Protein 49. *J Biol Chem.* 1997;272(34):21488-494.
19. Omeis IA, Hsu MYC, Perin MS Mouse And Human Neuronal Pentraxin 1 (NPTX1): Conservation, Genomic Structure, and Chromosomal Localization. *Genomics* 1996;36(3):543-545.
 20. Hsu YC, Perin MS. Human Neuronal Pentraxin II (NPTX2): Conservation, Genomic Structure, And Chromosomal Localization. *Genomics* 1995;28(2):220-227.
 21. Balhara J, Koussih L, Zhang J, Gounni S.A. Pentraxin 3: An Immuno-Regulator in the Lungs. *Front Immunol* 2013;4:127.
 22. Breviario F, D'Aniello EM, Golay J. et al. Interleukin-1- Inducible Genes In Endothelial Cells. Cloning of a New Gene Related To C-Reactive Protein and Serum Amyloid P Component. *Journal of Biological Chemistry* 1992;267(31):22190-22197.
 23. Inforzato A, Riviaccio V, Morreale AP, Bastone A, Salustri A, Scarchilli L, Verdoliva A, Vincenti S, Gallo G, Chiapparino C, Pacello L, Nucera E, Serlupi-Crescenzi O, Day AJ, Bottazzi B, Mantovani A, De Santis R, Salvatori G. Structural Characterization Of PTX3 Disulfide Bond Network And Its Multimeric Status In Cumulus Matrix Organization. *J Biol Chem.* 2008;283(15):10147-10161.
 24. Inforzato A, Baldock C, Jowitt TA, Holmes DF, Lindstedt R, Marcellini M, Riviaccio V, Briggs DC, Kadler KE, Verdoliva A, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Day AJ. The Angiogenic Inhibitor Long Pentraxin PTX3 Forms An Asymmetric Octamer With Two Binding Sites For FGF2. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17681-17692.
 25. Inforzato A, Doni A, Barajona I, Leonea R, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. PTX3 As A Paradigm For The Interaction Of Pentraxins With The Complement System. *Seminars in Immunology* 2013;25(1):79-85.
 26. Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski HG, Vilcek J. Long Pentraxins: An Emerging Group Of Proteins With Diverse Functions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7(2):191-202.
 27. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: A Novel Biomarker for Inflammatory Cardiovascular Disease. *International Journal of Vascular Medicine* 2012;657025:6.