

PROLİDAZ

Mustafa BAYRAKTAR

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar ABD, Ankara

Nihayet BAYRAKTAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, Şanlıurfa

Özet

Prolidaz, C-terminal ucunda bir prolin kalıntısına sahip olan imidodipeptidleri parçalama konusunda benzersiz yeteneğe sahip bir enzimdir. Prolidazlar sitoplazmada bulunur ve protein katabolizmasında prolin salgılar. Kollajen vücuttaki toplam proteinin yaklaşık üçte birini oluşturur ve doku yapısını ve bütünlüğünü korumak için gereklidir. PEPD genindeki mutasyonların prolidaz işlevselliğini etkilediği, nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olan prolidaz eksikliği (PD), şiddetli ve bazen yaşamı tehdit eden klinik semptomlara sahip olma eğilimindedir. Rekombinant prolidazların birçok uygulaması vardır ve yalnızca PD için olası bir tedavi olarak değil, aynı zamanda anti-kanser stratejilerinin bir parçası olarak, biyodekontaminasyon kokteyllerinin bir bileşeni olarak ve süt endüstrisinde de araştırılmıştır. Bu derleme, prokaryotik ve ökaryotik prolidazların birçok in vivo fonksiyonunun yanı sıra prolidazların terapötik uygulamasındaki son gelişmeleri tartışacaktır.

Anahtar Kelime: Prolidaz, Terapötik, Biyoteknolojik uygulamaları

Abstract

Prolidase is an enzyme with the unique ability to cleave imidodipeptides that have a proline residue at the C-terminal end. Prolidases are found in the cytoplasm and secrete proline in protein catabolism. Collagen makes up about one-third of the total protein in the body and is essential for maintaining tissue structure and integrity. Prolidase deficiency (PD), a rare autosomal recessive disease in which mutations in the PEPD gene affect prolidase functionality, tends to have severe and sometimes life-threatening clinical symptoms. Recombinant prolidases have many applications and have been explored not only as a possible treatment for PD, but also as part of anti-cancer strategies, as a component of biodecontamination cocktails, and in the dairy industry. This review will discuss the many in vivo functions of prokaryotic and eukaryotic prolidases, as well as recent advances in the therapeutic application of prolidases.

Key Words: Prolidase, Therapeutic, Biotechnological applications

Giriş

Proteazlar, proteinlerin daha küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanmasını katalize eden enzimlerdir. Prolinin benzersiz yapısı, peptit bağı üzerinde konformasyonel kısıtlamalara neden olarak onu genel bozunma süreçlerinden korur. Bu proteazların doku dağılımı ve lokalizasyonuna ek olarak, prolin ve diğer amino asitler arasındaki bağı hidrolize edebilen az sayıda özel proteazın varlığı, prolinin temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Prolidaz veya prolin dipeptidaz, C-terminal pozisyonunda (Xaa-Pro) bir prolin veya hidroksiprolin kalıntısının bulunduğu dipeptitleri parçalayabilen bu benzersiz enzimlerden biridir. Prolidazlar doğada her yerde bulunur ve arkeal, bakteriyel ve çeşitli ökaryotik kaynaklardan izole edilmiştir (1).

Prolidaz, endojen ve diyet protein katabolizmasının son aşamasında prolin veya hidroksiprolini serbest bırakan her yerde bulunan bir sitozolik dipeptidazdır. Prolidaz, kolajen ve diğer prolin içeren proteinlerin dönüşümüne katkıda bulunur. Prolidazı kodlayan PEPD genindeki (OMIM*613230) patojenik varyantlar, prolidaz eksikliği (PD) (OMIM#170100) olarak adlandırılan nadir bir resesif doğuştan metabolizma hatasına neden olur. PD, şu anda kesin bir tedavisi olmayan her semptom için multisistemik bir terapötik yaklaşım gerektirir (2).

Prolin, polipeptit yapısını hidrolizden koruyan benzersiz bir pirolidin halkasına sahiptir. Çok sayıda biyomolekülde (örneğin, nöroaktif peptitler veya büyüme faktörleri) prolin varlığı, biyolojik aktivitelerini sürdürmek için beklenmedik proteolizi önler. Bununla birlikte, C-terminalinde prolin içeren peptitlerin bozunmasından sorumlu faktörler vardır. Bu proste yer alan enzimlerden biri, X-Pro veya X-Hyp'in prolin veya hidroksiprolin ve X amino aside hidrolizini katalize eden prolidazdır [EC 3.4.13.9]. Prolidaz (PEPD), dipeptidazlar grubuna aittir ve karboksil-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren di- ve tripeptidi parçalar. Bu enzim aktivitesi için en spesifik substrat glisilprolin (Gly-Pro). Enzimatik özellikleri, kitlesel imidodipeptidüri, iyileşmesi zor yaralar, zeka geriliği ve bozulmuş bağışıklık sistemi ile kendini gösteren prolidaz eksikliği (PD) olarak bilinen hastalıkla bağlantılıdır. Bugüne kadar etkili bir PD tedavisi geliştirilmemiştir (3).

Prolidazın Genel Özellikleri

Prolidazlar, katalizin gerçekleşmesi için aktif bölgenin yakınında bir metal kofaktörün bağlanmasını gerektiren metalopeptidazlardır. Daha spesifik olarak, prolidaz için tam aktivite için iki metal iyonunun (bir çift çekirdekli metal merkezi) işgali gerekirken, metiyonin aminopeptidaz (MetAP) gibi diğer metalopeptidazlar aktivite için sadece bir metal iyonu kullanır ve diğer metal iyonu aktivite modülasyonuna katılır. İki değerli metal katyonlarının varlığı, enzimi stabilize etmenin yanı sıra substratı bağlama cebinde sabitlemeye yardımcı olur. Kristal yapı analizi, birkaç prolidazda tanımlanmış olan metal bağlanması için önemli olan beş korunmuş amino asidi ortaya çıkarmıştır. Metallopeptidazlar yapısal homolojilerine ve substrat tercihlerine göre daha fazla sınıflandırılabilir ve buna dayanarak prolidaz, 'pide ekmeği' enzim ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. (4,5).

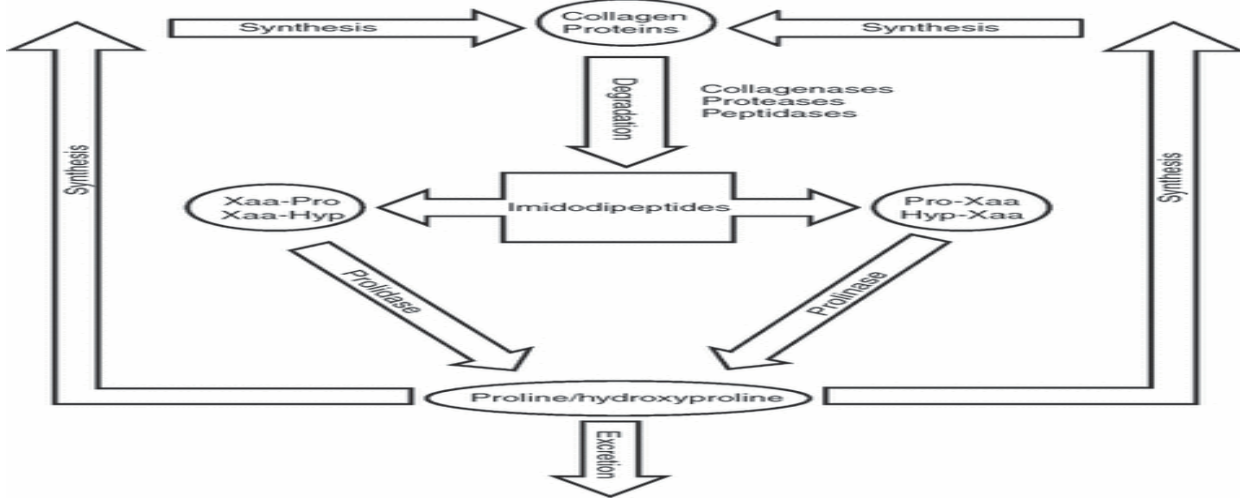
Prolidaz Fonksiyonu

Prolidazın prokaryotik türlerdeki kesin fizyolojik rolü tanımlanmamıştır; bununla birlikte, genellikle prolidazın, prolinin proteinden serbest bırakılması ve geri dönüşümünde işlev gördüğü düşünülmektedir. Bakteriyel proteolitik sistemlerde, proteinin daha küçük peptidlere parçalandığı protein bozunmasının ilk adımları için geniş özgüllüğe sahip peptidazlar gereklidir. Prolinin siklik yapısı ve bir peptit zincirindeki varlığı ve konumu, biyolojik olarak aktif peptitleri proteolizden koruyabilir çünkü prolin ile başka bir amino asit arasındaki bağı hidrolize edebilen sadece birkaç seçilmiş peptidaz vardır. Hem prolin hem de prolin içeren peptitleri parçalayabilen yüksek düzeyde substrata özgü enzim sınıfının, bu biyolojik olarak aktif peptitleri düzenlemenin bir yolu olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür. Prolidaz ve prolinaz, bir ürün olarak serbest prolin üretmek için prolin içeren dipeptitleri parçalayabilen bilinen tek enzimdir. Prolinaz, N-terminalinde (Pro-Xaa) bir

prolin kalıntısının bulunduğu dipeptitleri hidrolize ederken, prolidaz sadece Xaa-Pro dipeptitlerini hidrolize eder. Bir çalışmada, hem aminopeptidaz P (PepP), hem de geniş özgüllükte bir aminopeptidaz ve prolidaz (PepQ) içermeyen mutant bir Salmonella typhimurium suşu, proteinden serbest prolin üretme kabiliyetinde %85'lik bir azalma göstermiştir (1,5,6).

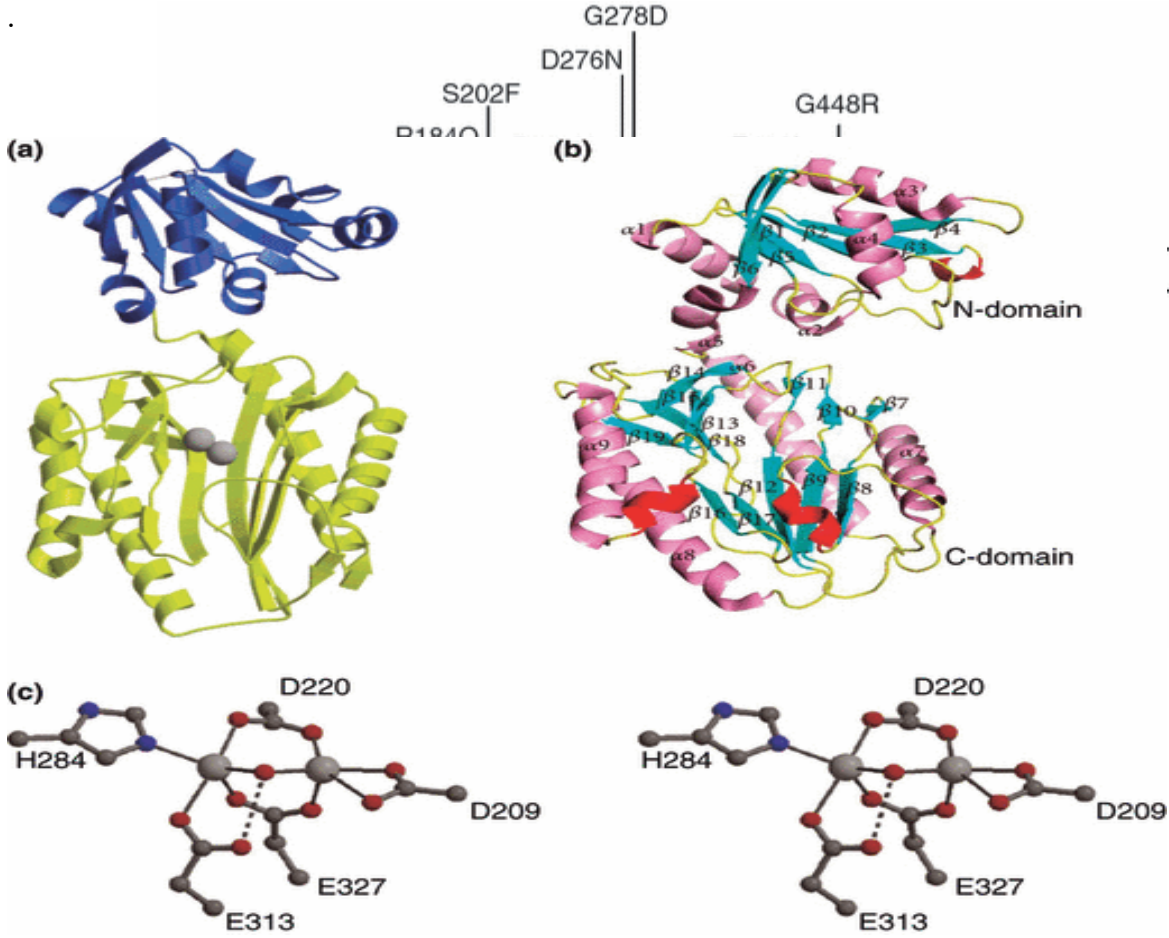
Kollajen bozunması, endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar tarafından tripeptitlere ve dipeptitlere indirgenen daha küçük proteinler ve peptitler ile sonuçlanan matris metaloproteinazların (MMP'ler) aktivasyonu ile başlatılır. Endopeptidazlar, peptit zinciri içindeki bağları parçalarken, ekzopeptidazlar, N ve C uçlarındaki amino asit kalıntılarını parçalar. Şekil 1.3'te gösterildiği gibi, kolajen yıkımının sondan bir önceki aşaması, en bolları prolin (Xaa-Pro ve Pro-Xaa) içeren ve sırasıyla sadece prolidaz ve prolinaz tarafından parçalanabilen imidodipeptidlerin üretimi ile sonuçlanır. Bu nedenle prolidaz ve prolinaz, hücre dışı matris (ECM) döngüsünde kritik bir aşamada önemli işlevlere sahiptir (2).

Şekil 1. Prolidaz ve prolinaz tarafından hidrolize edilen imidodipeptidlerle sonuçlanan kolajen bozunma diyagramı (2).



Şekil 2. PEPD geninin bir haritasını gösterir ve PD ile ilişkili olduğu bilinen bazı nokta mutasyonlarını, delesyonlarını, ekzon eklemelerini ve duplikasyonları vurgular. Bu nokta mutasyonlarının ve delesyonlarının bazılarının, diğer prolidaz dizilerinde yüksek oranda korunan amino asitlerde meydana geldiği gösterilmiştir, bu da nihai sonucun neden inaktif bir prolidaz izoformu I olduğunu açıklayabilir. İzofom II, PD'li hastalarda işlevsel kalıyor gibi görünmektedir; bu nedenle metabolik olarak PD, büyük miktarlarda prolin dipeptitlerinin, özellikle Gly-Pro'nun idrarla atılması (imidodipeptidüri) olarak kendini gösterir. Klinik olarak, PD hastaları hafif ile şiddetli arasında değişen bir kronik semptom yelpazesi ile kendini gösterir. Fenotipik semptomlar çeşitlidir ve cilt ülserasyonları, zeka geriliği, splenomegali, tekrarlayan enfeksiyonlar, ışığa duyarlılık, hiperkeratoz ve olağandışı yüz görünümünü içerebilir. Tipik olarak.

Parkinson hastaları erken çocukluk döneminde yetişkinliğe ilerleyen semptomlar geliştirir; ancak bazı geç başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir (2)



Şekil 3.

Prolidaz eksikliği ile ilişkili olduğu bilinen nokta mutasyonlarının (üstte), delesyonların, duplikasyonların ve ekzon eklenmesinin (altta) gösterildiği insan PEPD geninin şeması (3).

Hastalık belirtici olarak prolidaz

Prolidaz hastalarında mevcut semptomların birçoğunun anjiyopatik olması (onarılmaz şekilde hastalıklı veya hasarlı kan damarları ve uygun olmayan yara iyileşmesi ile ilgili) gerçeği, prolidazın anjiyojenik sinyalleşmede önemli bir rol oynayabileceğinin bir göstergesidir. Anjiyogenez veya mevcut damarlardan yeni kan damarlarının büyümesi, yara iyileşmesinde normal bir süreçtir; bununla birlikte, aynı zamanda bir tümörün dormansiden invaziv bir maligniteye geçişinde temel bir adımdır. Son zamanlarda, tümör tarafından salgılanan sitokinler tarafından aktive edilen MMP'lerin bir sonucu olarak artan prolidaz aktivitesinin, streste rol oynadığı bilinen bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1'in (HIF-1) aktivitesini artırabileceği öne sürülmüştür. indüklenmiş gen ekspresyonu ve anjiyojenik sinyalleşme. Normal koşullar altında, HIF-1 aktif değildir, çünkü α alt birimi, oksijene bağlı bozunma (ODD) alanındaki spesifik prolin kalıntılarının hidroksilasyonu ve bunların von Hippel-Lindau kompleksi ile etkileşimi ile sürekli olarak çoğalma ve bozunma için hedeflenir. Prolidaz aktivitesi arttığında, ortaya çıkan serbest prolin, ODD alanındaki hidroksillenmiş prolin kalıntıları ile VHL kompleksi arasındaki etkileşime müdahale ederek HIF-1 α 'nın bozulmasını engelleyebilir. Sonuç, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi inflamatuvar yanıt araçlarının ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek anjiyojenik sinyali artıran aktif bir HIF-1 α 'dır (6-10).

Tıbbi durum Sonuç prolidaz aktivitesi

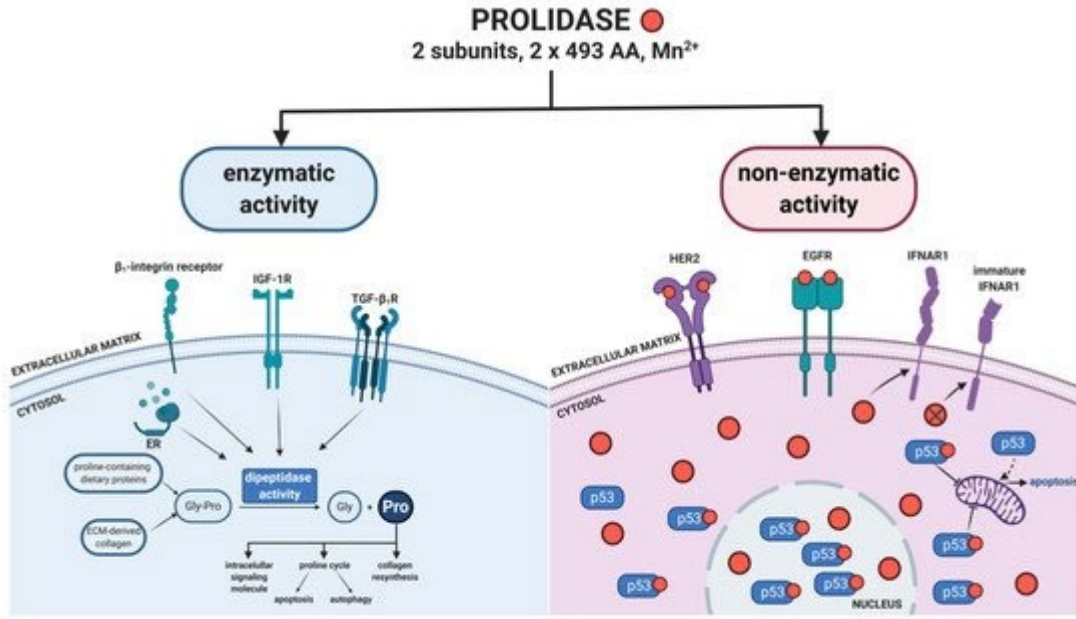
- Bipolar bozukluk Artış
- Meme kanseri Artışı
- Endometriyal kanser Artış
- Keloid skar oluşumu Artış
- Erektile disfonksiyon artış
- Talasemi majör Artış
- Helicobacter pylori (Bağırsak bakterisi enfeksiyonu) Artış
- Karaciğer hastalığı Artış
- Akciğer kanseri Artış

Başka bir sinyal molekülü olan nitrik oksit (NO), bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak aktive edilmiş makrofaj hücreleri tarafından aşırı miktarda salgılanır ve ayrıca onarım geçiren dokularda da yükselir. NO'nun kolajen metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir, ancak kolajen ve NO'yu birbirine bağlayan mekanizma daha önce anlaşılmamıştı. Son zamanlarda NO varlığında prolidaz aktivitesinin arttığı ancak prolidaz ekspresyonunun değişmediği gösterilmiştir. NO'nun prolidaz enzimi üzerindeki serin/treonin bölgelerinin cGMP kinaz yolu aracılığıyla fosforilasyonu yoluyla prolidaz aktivitesini düzenleyebildiği belirlendi (1,11).

Prolidaz aktivitesinin izlendiği ve rapor edildiği birçok tıbbi durumdan bazılarını listeler. Bu tablonun prolidaz içeren her tıbbi durumun kapsamlı bir listesi olması amaçlanmamıştır, ancak in vivo prolidaz fonksiyonunun önemini göstermeye ve prolidaz aktivitesinin izlenmesinin sadece hastalığın teşhisinde değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini izlemede de faydalı olabileceğini önermeye hizmet eder (1).

Prolidazın Düzenleyici İşlevleri

1950'lerde Adams ve arkadaşları prolidaz ile ilgili ilk raporu yayınladılar. Sonraki on yıllar boyunca, araştırmacılar yalnızca bu enzimin enzimatik işlevine odaklandılar. Çoğu yayın, PEPD aktivitesinde azalma veya yokluğundan kaynaklanan genetik bir hastalık olan prolidaz eksikliği ile ilgilidir. Kollajen metabolizması ve tümörlerle ilişkili çeşitli patolojik durumlarda bozulmuş prolidaz aktivitesi rapor edilmiştir. Bir epidermal büyüme faktörü reseptör ligandı olarak PEPD'nin bilinmeyen yeni bir işlevini sunan prolidazın biyolojik rolü üzerine araştırmalarda bir atılım. O zamandan beri, PEPD'nin katalitikten bağımsız aktivitesinin biyolojik rolü hakkındaki bilgiler genişletildi. Söz konusu bulgunun yanı sıra prolidazın p53 ve interferon α/β reseptörünü düzenlemedeki rolü de keşfedilmiştir. Bu bölümdeki aşağıdaki paragraflar, hücrel düzenleyici olarak PEPD'nin yeni işlevlerini açıklar. Şekil 1.5. prolidazın biyolojik aktivitesini hücrel metabolizmada bir enzim ve düzenleyici bir protein olarak sunar (3).



Şekil 4. Enzimatik ve enzimatik olmayan prolidaz aktivitesi. Prolidaz biyolojik aktivitenin ikili mekanizmasını sergiler. Bir enzim olarak prolidaz, kollajen yeniden sentezi için prolin sağlar. Amino asit, mitokondriyal prolin döngüsünde bir sinyal molekülü ve bir aracı görevi görür. Hücre dışı olarak prolidaz, doğrudan EGFR ve HER2'ye bağlanırken, hücre içi olarak p53 ve IFNAR1'in işlevini düzenler. Kırmızı noktalar prolidazı gösterir. ER—östrojen reseptörü, IGF-1R—insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü, HER2—epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, EGFR—epidermal büyüme faktörü reseptörü, IFNAR1—interferon α/β reseptörü, Pro—prolin, Gly—glisin, Gly-Pro—glisil-prolin, TGF- β 1R—dönüştürücü büyüme faktörü β 1 reseptörü. BioRender.com ile oluşturuldu.

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (ErbB1/EGFR) Ligandı Olarak Prolidaz

Yazarların PEPD'nin epidermal büyüme faktörü reseptörleri ailesine (ErbB1/EGFR ve ErbB2/HER2) ait bir reseptör ligandı olduğunu gösterdikleri birkaç makale yayımlayarak prolidazın işlevine yeni bir ışık tuttu. Prolidazın bu reseptörlere afinitesinin EGF'den daha düşük olduğunu, ancak EGFR'ye bağlı sinyal indüksiyonunun etkilerinin daha uzun sürdüğünü gösterdiler. Bu sinyal yollarının aktivasyonu, prolidazın herhangi bir enzimatik aktivitesini gerektirmez, bu da PEPD'nin hücre metabolizmadaki yeni rolünü düşündürür. Yapısal olarak EGFR, aşağıdakilerden oluşan bir transmembran reseptörüdür: protein kinaz aktivitesi sergileyen karboksil terminalindeki hücre içi bölge ve bir liganda bağlanan hücre dışı bölge. PEPD'ye ek olarak, örneğin heparin bağlayıcı EGF-benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), amphiregulin, epiregulin ve neuregulin gibi birkaç EGFR ligandı tanımlanmıştır. Ancak prolidaz homodimerik bir molekül olarak EGFR ligandları grubundan yapısal olarak farklıdır. PEPD, karakteristik EGF motifini diğer ligandlarla paylaşmaz (CX7CX4-5CX10-13CXCX8GXRC—X bir amino asidi temsil eder) ve sitoplazmik konumu, tipik EGFR ligandlarından farklıdır. Yine de, PEPD'nin hangi alanı veya bölgesinin EGFR'nin hücre dışı alanına bağlandığı bilinmemektedir. Prolidazın EGFR hücre dışı alanına bağlanması, dimerizasyonuna neden olur. Sonuç olarak, protein kinaz aktivitesine sahip hücre içi alan, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt)/rapamisin'in memeli hedefindeki (mTOR), Ras/Raf/hücre dışı sinyalle düzenlenen aşağı akış proteinlerine bir sinyal iletir. kinaz (ERK) ve Janus kinaz (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 (STAT3) yollarının aktivatörü. Aktive edilmiş proteinler, hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonu ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu uyarır (3).

ErbB2/HER2 Ligandı Olarak Prolidaz

PEPD ayrıca EGFR'den farklı olarak hücre dışı bölgede dört alandan oluşan HER2'ye de bağlanır. PEPD, etki alanı 3'e bağlanır, böylece bu reseptörün dimerizasyonuna katkıda bulunur. PEPD'nin HER2 transmembran alanına veya hücre içi bölgeye bağlanmadığı gösterilmiştir. Bu reseptör için prolidaz afinitesi, prolidazın reseptöre spesifik olarak bağlandığı $K_d = 7.3 \text{ nM}$ 'de tahmin edilmiştir. HER2 fosforilasyonu, PEPD tarafından indüklenir, yavaş yavaş reseptörü doyurur ve dimerizasyonuna yol açar. HER2, EGFR'ye benzer şekilde, prolidazın enzimatik fonksiyonundan bağımsız olarak aktive edilir. Enzimatik olarak aktif olmayan prolidaz kullanılarak, bu reseptörün uyarılmasının değişmeden kaldığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, hücre içi prolidaz, HER2-aşağı akış yollarını etkilemez. Aşırı eksprese edilen PEPD, konsantrasyonunda önemli bir yükselmeye neden olur, bu nedenle PEPD'nin hücrelerden salgılandığı görülmektedir. Sunulan sonuçlara göre, ortamdaki PEPD konsantrasyonu 0.3 nM 'yi geçmedi; bu nedenle, reseptörün işlevini etkileyemez. Enzimin normal hücrelerden nasıl salındığını açıklayacak bir mekanizma henüz bulunamadı. PEPD, EGF reseptörü ile bir başka benzerlik olan HER2 aşırı ekspresyonu altında HER2 aşağı akım sinyallerini susturur. PEPD tedavisi altında HER2-aşağı sinyalleme inhibisyonunun altında yatan mekanizma, HER2-Src birlikteliğinin bozulmasına dayanır. Sonuç olarak, DNA sentezi ve hücre çoğalması, istilası ve göçü güçlü bir şekilde engellenir. Bu bulgu, HER-pozitif kansinomların tedavisinde yeni bir terapötik stratejiye işaret etmektedir. Ancak HER2 fonksiyonu bu aileden diğer reseptörlere bağlı olduğu için bazı şüpheler ortaya çıkmaktadır (3).

Bir p53 Aktivite Düzenleyici Olarak Prolidaz

Son yıllarda Prolidaz'ın p53 işlevinde yeni bir işlevi keşfedilmiştir. PEPD, anahtar tümör baskılayıcı proteinin anahtar düzenleyicisidir. Rapor, hücre döngüsü, DNA onarımı, apoptoz ve hücre metabolizma ile ilişkili hücre fonksiyonlarının kontrolünde önemli bir rol olduğunu ortaya koymaktadır. p53, genomun koruyucusu olarak, hücreleri, mutasyona uğramış hücrelerin çoğalmasına yol açabilecek ve tümörün ilerlemesini hızlandırabilecek kontrolsüz hücre bölünmesinden korur. Ataksi telenjiyektazi (ATM), ATM ve RAD3 ile ilgili (ATR), p38 MAP kinaz (MAPK), ERK1 / 2, Kontrol noktası kinazında mutasyona uğramış tarafından aracılık edilen transkripsiyon sonrası modifikasyonları gibi p53 fonksiyonunun birkaç yukarı ve aşağı düzenleyici mekanizması vardır. 1 (CHK1), Kontrol noktası kinaz 2 (CHK2), murin çift dakika 2 (MDM2), murin çift dakika 4 (MDM4), vahşi tip p53 ile indüklenen fosfatase (WIP1), p21 ve ayrıca kromatin ile etkileşimler. Bunların dışında, p53 dinamiğinin kendisi biyolojik durumunu etkiler. Genomun koruyucusunun düzenlenmesi karmaşıktır ve hala derinlemesine araştırmaya ihtiyaç duyar. Bu mekanizmalar arasında, Prolidaz ayrıca (1) p53 hücre altı taşınmasını sınırlayarak ve (2) p53 fosforilasyonunu inhibe ederek p53 üzerinde düzenleyici fonksiyon sergiler (3).

İnterferon α/β Reseptörünün Düzenleyicisi Olarak Prolidaz

PEPD'nin interferon α/β reseptörünün (IFNAR1) işlevselliğini modüle ettiği yeni bir Prolidaz fizyolojik işlevi. İnterferon α/β bağımlı sinyalleme, virüslere, yani kene kaynaklı ensefalit virüsüne ve Batı Nil virüsüne karşı bağışıklık tepkisinde yer alan anahtar bir yoldur. Araştırma sonuçları, flavivirüs kaynaklı bir enfeksiyon sırasında IFNAR1 ekspresyonunun azaldığını göstermektedir. Flavivirüslerin ortak bir özelliği, yapısal olmayan protein 5'in (NS5) bir IFNAR1 antagonisti olarak kullanılmasıdır, bu da bağışıklık tepkisinin baskılanmasına yol açar. Araştırma, N-terminal PEPD alanının NS5'e bağlandığını ve interferon α/β reseptör ifadesini azalttığını gösteriyor. IFNAR1 ekspresyonunun düzenlenmesinde Prolidaz'ın rolünü netleştirmek için yazarlar PEPD'yi susturdu ve reseptörün transkripsiyon sonrası modifikasyonunun bozulduğunu gözlemledi. IFNAR1'in reseptör fonksiyonlarını yerine getirmesi için glikosilasyon gereklidir. Sonuç, Prolidaz'ın interferon α/β

reseptörünün olgunlaşmasında rol oynadığıdır. Prolidazın diğer enzimatik olmayan özelliklerine benzer şekilde, PEPD, IFNAR1 fonksiyonunu katalitik aktivitesinden bağımsız olarak düzenler. Özetlemek gerekirse, bir sitozolik molekül olarak Prolidaz, viral protein tarafından bloke edilir, bu da IFNAR1'e bağlı bağışıklık tepkisinin inhibisyonuna yol açar ve daha kesin olarak: flavivirüslere karşı bağışıklık tepkisinde PEPD'nin rolü, PEPD bazlı antiviralin gelişimini başlatabilir (3).

Prolidazın Enzim Bağımlı Aktivitesi

Hücresele düzeyde, Prolidaz'ın enzimatik aktivitesine bağlı biyolojik süreçler, enzimatik reaksiyon ürünlerinin biyolojik aktivitesinden kaynaklanır: prolin veya hidroksoprolin (sırasıyla Pro veya Hyp). Çoğu bilimsel rapor, prolinin biyolojik özelliklerine odaklanır. PEPD'nin enzimatik aktivitesi, kolajen ve prolin içeren proteinlerin parçalanmasından türetilen di- ve tripeptitin proteolizine katılan, hücre dışı matrisin ana bileşeni olarak kolajen döngüsü için gereklidir (2).

Prolidazın terapötik ve biyoteknolojik uygulamaları

Daha önce bahsedildiği gibi, Prolidaz eksikliği için kesin bir tedavi yoktur, ancak çeşitli tedaviler PD'nin klinik semptomlarını hafifletmede ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmede değişen derecelerde başarı ile değerlendirilmiştir. Şimdiye kadar kullanılan PD semptomlarına yönelik bazı tedaviler, tıkaçıcı pansumanlar, topikal antiseptikler ve antibiyotikler, topikal glisin ve prolin, topikal büyüme hormonu, manganez ve askorbik asitin oral takviyeleri, oral kortikosteroidler, enzim replasman tedavisi olarak kan transfüzyonları ve cilt greftleri. Bu tedavilerin tümü, kısa süreli sonuçlarla sınırlı başarı göstermiştir. Lupi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, topikal terapiyle birleştirilmiş işlevsel Prolidaz içeren kan transfüzyonları, hastalar cilt ülserasyonlarında iyileşme ve iyileşme yaşadığından, listelenen tedavilerin en başarılı olduğunu göstermiştir. Kan transfüzyonları, biraz tehlikeli ve aşırı pahalı olmasının yanı sıra, istenen sonucu elde etmek için düzenli olarak yapılmalıdır ve bu tür bir tedavinin gerçekten bir gelişme olarak kabul edilip edilmeyeceği sorgulanır (2,11).

Sonuç

Prolidaz; prolin içeren imidodipeptidlerin hidrolizinden sorumlu bir metalloenzimdir, İnsanlarda Prolidaz, kolajen içeren bağ dokusunun bakımı, yeniden inşası ve bozulması için esastır. Prolidaz aktivitesinin düzensizliği, kolajen metabolizmasında bozulmalar olarak kendini gösterir. Prolidaz izoformlarından birinin inaktif olduğu insanları etkileyen nadir bir genetik durum olan PD, bu enzimin metabolik etkilerini incelemek ve PD ile ilişkili semptomların teşhis ve kesin tedavi seçenekleri geliştirmek için motivasyon sağlar. Prolidaz aktivitesinde kanserler ve fibrotik süreçler gibi birçok hastalık durumunda mevcuttur bu durumların erken tespiti ve izlenmesinde faydalı bir belirteç olabilir, bu alanlarda kapsamlı araştırmalar altındadır.

Kaynaklar

1. Kitchener R., and Grunden A. 2012. Prolidase function in proline metabolism and its medical and biotechnological applications. Department of Microbiology, North Carolina State University.
2. Marta S., et al. 2020. Clinical Genetics of Prolidase Deficiency: An Updated Review. Service de génétique, AMH2, CHU Reims, UFR de médecine, 51100 Reims, France.
3. Magdalena M., and Wojciech M. 2020. Current Understanding of the Emerging Role of Prolidase in Cellular Metabolism. Department of Analysis and Bioanalysis of Medicines, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland.
4. Spodenkiewicz, M., Spodenkiewicz, M., Cleary, M., Massier, M., Fitsialos, G., Cottin, V., & Lèbre, A. S. (2020). Clinical genetics of prolidase deficiency: an updated review.

5. Weaver J, Watts T, Li P., Rye HS. (2014). [Structural Basis of Substrate Selectivity of *E. coli* Prolidase](#). PLoS One. 2014; 9(10): e111531. Published online Oct 29. doi: 10.1371/journal.pone.0111531. PMID: PMC4213023.
6. Kucukdurmaz F, Efe E, Çelik A, Dagli H, Kılınç M, Resim S. (2017). [Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer](#). BMC Urol. ; 17: 116. Published online 2017 Dec 12. doi: 10.1186/s12894-017-0303-6. PMID: PMC5726032
7. Bhatnager, R., Nanda, S., & Dang, A. S. (2018). Plasma prolidase levels as a biomarker for polycystic ovary syndrome. Biomarkers in medicine, 12(6), 597-606.
8. Sultan, A., Zheng, Y., Trainor, P. J., Siow, Y., Amraotkar, A. R., Hill, B. G., & DeFilippis, A. P. (2017). Circulating prolidase activity in patients with myocardial infarction. Frontiers in cardiovascular medicine, 4, 50.
9. Eni-Aganga I, Miletic Z L, Balasubramaniam M, Dash C (2021). [PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease](#). Front Mol Biosci. 2021; 8: 723003. Published online. 31. doi: 10.3389/fmolb.2021.723003. PMID: PMC8438212
10. Aktürk E, Aşkın L, Nacar H, M. Taşolar H, Türkmen S, Çetin M, Bozkurt M (2018). [Association of serum prolidase activity in patients with isolated coronary artery ectasia](#). Anatol J Cardiol; 19(2): 110–116. Published online 2018 Jan 17. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8160. PMID: PMC5864804
11. Gecit I, Aslan M, Gunes M, Pirincci N, Esen R, Demir H, Ceylan K. (2012). [Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer](#). J Cancer Res Clin Oncol. ; 138(5): 739–743. Published online 2012 Jan 19. doi: 10.1007/s00432-011-1136-4. PMID: PMC3325420