

Apoptozis

Ilknur Karalezli

Selcuk University, Vocational School of Health Services,
Department of Medicinal Laboratory, Konya, Turkey

Mustafa Onur Aladag (Corresponding author)

Selcuk University, Vocational School of Health Services,
Department of Medicinal Laboratory, Konya, Turkey
E-mail: moaladag@selcuk.edu.tr

Abstract

Apoptosis is the formation of the balance between the life and death of cells which is one of the important mechanisms to provide tissue homeostasis. To maintain a regular way of life, the numerical balance of the cells that make up living things is important. Cells die in response to various stimuli and they do this by following programmed and regular way. In this case, apoptosis separates from necrosis. The imbalance between apoptosis which calls by cell death and cell proliferation (mitosis) causes the formation of many diseases. Apoptosis accelerates in AIDS, Alzheimer, Parkinson, insulin-dependent diabetes, hepatitis C infection and such as myocardial infarction in diseases but it decelerates in autoimmune diseases and cancer. For the prevention and treatment of these diseases, It requires a better understanding of the formation mechanism of apoptosis. In this review, we particularly aimed to provide information about the mechanism of apoptosis.

Keywords: Apoptosis, cell death, necrosis

Apoptoz

Özet

Apoptozis; hücrenin yaşamı ile ölümü arasında mevcut olan dengenin, doku homeostazisi oluşmasında önemli mekanizmadır. Yaşamın düzenli bir şekilde sürdürebilmesi için o canlıyı oluşturan hücrelerin bu bakımdan sayısal dengeleri önemlidir. Hücreler çeşitli uyarılara yanıt olarak ölürler ve bunu programlı ve düzenli yol izleyerek yaparlar. Bu durumda apoptozisi diğer hücre ölümü olan nekrozdan ayırır. Apoptoz olarak adlandırılan hücre ölümü ile hücre çoğalması arasındaki (mitozis) dengenin bozulması birçok hastalığın oluşmasına neden olur. AIDS Alzheimer, Parkinson, insüline bağlı tip diyabet, hepatit C enfeksiyonu ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklarda apoptoz hızlanırken, otoimmün hastalıklar ve kanserlerde apoptoz yavaşlar. Bu hastalıkların oluşumunun engellenmesi ve tedavisi için apoptoz mekanizmasının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu derleme de özellikle apoptoz mekanizması hakkında bilgi verme amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, hücre ölümü, nekroz

1.Giriş

Programlı hücre ölümü fizyolojik hücre delesyonunun seçici işlem bölümüdür. Bu da normal ve anormal hücre gelişimi için önemlidir (Gavrieli Y ve ark., 1992). 1972'de Edinburg Üniversitesi'nden Kerr ve arkadaşları, portal venoklüzyonundan sonra hepatositlerin merkezinde klasik nekroz bulguları saptarken; periferdeki hepatositlerin membranlarında tomurcuklanma ve hücrelerde büzüşme şeklinde (zeiozis) değişiklikler görmüşlerdir. Nekroz'dan farklı olan bu olaya, büzüşme nekrozu

(shrinkagenecrosis) adını vermişlerdir. 8 yıl sonra Whyllie, kortikosteroid eklenen doku kültürlerinde olgunlaşmamış timosit hücrelerindeki programlı ölümleri tanımlamış ve bu fizyolojik olayı sonbahardaki yaprakların dökülmesine benzeterek, apo (ayrı) ve ptozis (düşme) kelimelerini birleştirerek apoptozis olarak isimlendirilmiştir (Topal ve ark., 2004).

Programlı hücre ölümüyle hemen hemen aynı olarak kabul edilen apoptozis, çok hücreli organizmaların genetik şifrelerinde bulunan ve “hücre intiharı” olarak isimlendirilen programların gelişime bağlı olarak veya çevresel uyarımlarla aktifleşmesiyle ortaya çıkan, gelişim ve farklılaşma sırasında organ yapısı ve işlevlerinin yoğun değişimini sağlayan “fizyolojik hücre ölümü” olarak tanımlanmaktadır (Kültürsay ve Kayıkcıoğlu, 2002; Alles ve ark., 1991).

Doku yaşamı, hücresel çoğalma ve apoptozis gibi hücre ölüm işlemleri arasındaki güçlü bağlantıyla sürdürülür. Apoptozis’te ana morfolojik olay, nükleus kondensasyonu ve bundan sonra da nükleusun parçalara ayrılmasıdır. Kromatin yapısı normalde mikskondens bir yapıda olup daha yaygın görünümündedir. Apoptozis esnasında süperkondens bir hal alarak nükleus zarı altında görünümü değişir. Floresan boyamada DNA boncuklanmalar şeklinde görülür ki bunun nedeni DNA’nın endonükleaz ile özgül bir şekilde, internükleozomal bölgelerden 180-200 bp (baz çifti) büyüklüğünde parçalara ayrılmasıdır (Öktem ve ark., 2001; Narula J ve ark., 1997).

Normalde bir hücrede birbiri ardına gelen 7 kırılma bölgesi onarılabiliyor iken, apoptoziste yaklaşık 300.000 kırılma meydana gelir ve dolayısı ile hücre onarımı yapılamaz (Öktem ve ark., 2001).

Apoptozisin erken evrelerinde hücreler birbirleri ile olan birleşme bölgelerinden ayrılırlar ayrıca yüzey organellerini kaybederler. Bariz bir şekilde büzülür, birkaç dakikada hacimlerinin 1/3’ünü kaybederler. (Wyllie 1986). Sonrasında plazma membranında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçacıklardan oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır, bu aşamada hücre hala yaşamaya devam etmektedir(Öktem ve ark., 2001). Yani nükleusta kromatin yoğunlaşır ve DNA parçalanır. Bu DNA parçaları hücre zarı ile kaplı olup “apoptotik cisimcik” olarak adlandırılır (Kültürsay ve Kayıkcıoğlu, 2002).

Apoptotik hücreler komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir. Apoptotik hücreleri plazma membranındaki değişiklikler ile tanımlanabilirler. Normalde hücre membranının iç tabakasında olan fosfatidil serin, aminofosfolipit transferaz enzimiyle membranın dış yaprağına göç eder. Fagositik hücrelerin vitronektin, lektin özelliğindeki reseptörleri fosfatidil serin ile bağlanır ve fagositozu uyarır (Öktem ve ark., 2001).

Tablo1: Apoptoz ile nekroz arasındaki farklar

Özellik	Nekroz	Apoptoz
Dağılım	Komşu hücre grupları	Dokuda tek tek hücreler
Nedenler	Her zaman patolojik	Fizyolojik/patolojik
Eksüdatif yangı	Genellikle var	Yok, ± hücreyel immünitede
Işık mikroskopi	Bazofili, piknoz, karyoreksis, karyolizis	Kresentik görünüm eozinofilik partikül
Elektron mikroskopi	Hücrede şişme, membranda yırtılma, kromatinde erime, kayıp	Volüm kaybı, apoptotik cisimcikler
Fagositoz	Mononükleer hücreler	Fagositik hücreler ve komşu
Mekanizma	Kimyasal yada yapısal parçalanma	Makromolekül sentezini gerektiren aktif hücreyel yıkım

Apoptozisin Mekanizması

Apoptotik hücrelerin tanımlanmaları, gerek hücre membranlarında gerekse hücre çekirdeği ve mitokondrilerinde gözlenen değişikliklerin izlenmesiyle gerçekleşmektedir (Gerske ve Gerschenson, 2001). Apoptotik mekanizma iki ana yol üzerinden yürümektedir. İlk yol hücre yüzeyindeki “ölüm reseptörleri”nin aktivasyonu ile başlayan ekstrinsek yol, diğeri ise stresle indüklenen ve mitokondrideki değişikliklerle devam eden intrinsek yoldur (Muşdal ve Aksoy, 2007).

Ekstrinsek Apoptozis Yolağı

Bu apoptotik sinyal yolu, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri (death receptor) aracılığı ile uyarılır. (Kitap) Granzimlerin salınımı, büyüme faktörlerindeki eksiklik, hücre yaşlanması, adezyon kaybı,

hipoksi, radyasyon, kemoterapi gibi ajanların Tümör Nekroz Faktör Reseptörü (TNF-R) gibi “ölüm reseptörleri”ni aktive etmesi ile hücre yarılmaktadır (Muşdal ve Aksoy, 2007). FAS (CD95), TNF-r1, DR-3, TRAIL-R2, DR-6, EDA-R ve p75NTR olmak üzere sekiz adet ölüm reseptörü tanımlanmıştır (Doğan, 2007).

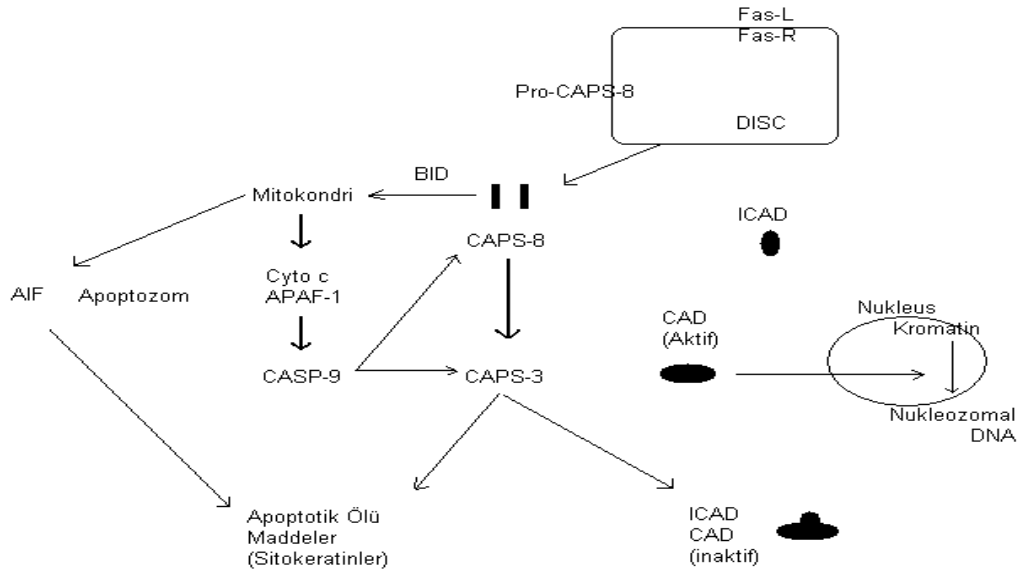
Apoptoz, hücre ölüm reseptörleri olan Fas ve Tümör Nekroz Faktörün (TNFR-1) ilgili ligandları (FasL ve TRAIL) ile etkileşime girmesi sonucu indüklenmiş olur. Bu hücre yüzeyi reseptörleri membranda bulunur ve TNFR ailesinin üyesidirler. Fas ve TNFR-1, ligandlarıyla bağlandıklarında ölüm uyarısı alınmış olduğu için bir seri protein: protein interaksiyonlarından geçerler. Öncelikle doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bilgileri de denilen TRADD (TNFR-1 associated death domain) ve FADD (Fas associated death domain) ile ilişkiye girerler(Ok ve Öz) Böylece DISC (death-interducing signaling complex) oluşumu gerçekleşir. DISC içinde inaktif prokaspaz’ın aktif kaspaz 8’e dönüşümü tetiklenir. Bu da kaspazların kaskad tarzında aktivasyonunu başlatır ve biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan süreç devam eder (Doğan, 2007)

Bu şekilde ya apoptotik uyarıların hücre yüzey reseptörlerine ölüm indükleyici ligandların bağlanması gibi ekstrinsik sinyallerden veya sitotoksik T lenfositlerle apoptozisin indüksiyonu sağlanmış olur. T lenfositleri hasara uğramış veya virüslerle enfekte olmuş hücreleri tanır ve hasarlı hücreleri neoplastik hücre oluşumundan ya da virüsle enfekte hücrelerle enfeksiyonlarının yayılmasını önlemek için apoptozisi başlatır (Kandaş, 2004).

İntirinsik Apoptozis Yolağı

Bazı durumlarda apoptozis hücrel stresen sonra üretilen intirinsik sinyaller ile başlatılmaktadır. Yine burada hücrel stres, radyasyon, viral enfeksiyonlar ya da kimyasallarla oluşabilmektedir. Büyüme faktörünün eksikliği ve de oksidatif stresin olması da hücrel stresi artırır. İntirinsik sinyaller apoptozisi, mitokondri organeli aracılığıyla gerçekleşir (Hornsby, 2002).

Burada da hücre ölüm sinyali, kaspaz-8 ve Bid (BH₃-sadece Bc1-2 ailesinden bir molekül) tarafından indüklenen bir mitokondriyal amplifikasyon lupu tarafından artırılabilir. Mitokondriden stokrom c açığa çıkar. Bu sitoplazmada apoptozisi aktive edici faktör (APAF-1), TP ve prokaspaz 9 ile birlikte apoptozom’u oluşturur. Bu komplekste kaspaz-3 ve kaspaz-8 gibi bazı proteolitik enzimleri aktive eder (Kucur, 2007).



Şekil 1. Reseptör aktivasyonu DISC (ölümün indüklediği sinyal kompleksi) oluşumu, caspase-8 gibi başlangıç kaspazların aktivasyonu ve kaspaz 3 gibi efektör kaspazların inaktivasyonunun özetlendiği apoptotik yolların şeması

Apoptozisi uyaran etkenler, DNA hasarı oluşması veya hipoksi, onkoprotein aktivasyonu, büyüme faktörü eksikliği gibi hücrede stres yaratan değişikliklerdendir. İyonize radyasyon veya ultraviyole ışın etkisiyle DNA’da çift zincir kırıkları meydana gelir (Üronkolji kit). DNA hasarı tamir edilebilecek

durumdaysa hücre siklusunun G₁ fazında durması sağlanmakta, aksi takdirde apoptozisi indüklemektedir (Muşdal ve Aksoy, 2007).

Apoptozisin Düzenlenmesinde Gerekli Mekanizmalar(Apoptozisin mediatörleri)

Apoptozis çok sayıda ve çeşitte mediatör tarafından düzenlenir. Bunlar arasında, bazı iyonlar (kalsiyum), genler(C-myc), moleküller (seramid), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır. Apoptoz sırasında hücre içerisine sürekli kalsiyum girişi olur. Ancak bu kalsiyum girişi apoptozisin gerçekleşmesi için esansiyel değildir (Ulukaya, 2001).

Tablo2: Apoptoziste rolü olan proteinler

Artıranlar	Azaltanlar
FAS (CD-95)	Bcl-2 ile ilişkili proteinler (BHRF-1, Bcl-xs)
p53	Soluble Fas
Nurr77	Ras
Glikokortikoid reseptör	Crm-A
C-myc	p35
İnterlökin konverting enzim (İCE ve benzeri)	
Bcl-2 ile ilişkili proteinler (Bad, Bax, Bak, Bcl-xs)	

Bcl-2 proteinleri: Bcl-2, hücreleri apoptozise karşı koruyan proteindir yani apoptozis Bcl-2 grubu dimerize proteinler tarafından kontrol edilir. Bcl-2 geni bir protoonkogen'dir (Kazancıoğlu,) Bazı apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl) ve proapoptotik (bax, bad) proteinler bu gruptadır. Çalışmalarda "Bcl-2/Bax" oranı "death switch" (ölüm anahtarı) olarak alınır. Yani apoptozisi regüle eden genler olan Bcl-2 gen ailesi içerisinde hem apoptozisi artırıcı hem de hem de azaltıcı etki gösteren genler bulunmaktadır. Bu proteinler, mitokondria'dan sitokrom-c ve apoptoz oluşturucu faktörlerin salınımını ve bunun sonucu olarak kaspaz aktivasyonunu regüle etmektedirler(Akar ve ark., 2005).

P53: p53 gen transkripsiyon kontrolü, DNA tamiri, hücre döngüsü kontrolü, genomik stabilite, kromozom segregasyonu, senesens, anjiyogenez, apoptoz ve tümör baskılanması gibi hücrel süreçlerde direkt etkiye sahip olduğu moleküler etkileşimler yolu ile yerine getirmektedir(Ay ve ark 2006) Özellikle tümör gelişimini baskılayıcı rolleri ile "genom koruyucusu" olarak tanımlanan p53 proteini, DNA hasarı, hipoksi, nükleotid havuz depleasyonu, viral enfeksiyonlar ve onkogen aktivasyonu gibi çeşitli genomik stres durumlarında aktive olmaktadır. Normal p53 (wild-type p53) işlevinin bozulması, kanser gelişimini baskılayan hücre içi yolların işlevlerinin bozulmasına neden olmakta ve sonuçta kanser gelişimi tetiklenmektedir (Ay ve ark., 2006, Ulukaya, 2001).

Kaspazlar: Kaspaz (caspase)'lar, zimojen olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteaz olarak adlandırılan bir grup enzimdir. Kaspaz'lar birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir kaskad'a neden olurlar. Yaygın olarak 2 gruba ayrılırlar; indiator (kaspaz-2, kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-10) ve de effector (kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7) enzimler olmak üzere (Öktem, 2001).

Tablo 3: Apoptoz ve genler

Apoptozisi baskılayan genler	Apoptozisi indükleyen genler
Bcl-2 grubunda BHRL-1, bcl-xl, bcl-w, bfl-1 brag-1, mcl-1, A1	Bcl-2 grubundan Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, bad, bik, Hrk 1
c-abl geni	c-myc
ras onkogeni	p53, p21
Çözünebilir fas	fas (CD95/APO1), FADD/MORT, RIP, FAST
p35	İnterlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE)
A20	LOH (MTS1/CDK41)

Kaynaklar

- Akar, A.R., Akcalı, K.C., Durdu, S., Aydın, I.T., Çivril, F., Taşöz., Kaya, B., Özyurda, Ü. (2005). Tip A aortik diseksiyonlu hastalarda vasküler düz kas hücrelerindeki apoptozu düzenleyici proteinlerin rolü. *Turkish J Vasc Surg*, 14 (2): 25-30.
- Alles, A., Alley, K., Barret, .JC. et al. (1991). Apoptozis: a general comment. *FASEB J*, 5: 2127-2128.
- Ay, M.E., Terzioğlu, O., Terzi, C., Ay, Ö.İ. (2006). p53 ve p73 ekspresyon düzeyi kolorektal kanser için tanısıl bir belirteç midir? *Sağlık Bilimleri Derg.* 15 (1): 26-34.
- Chen,J.J. (1998). Apoptozis. To be or not to be. post graduate syllabus (AA-AA-I) 1:1-19.
- Doğan, A.L. (2007). Apoptozis ve ürolojik tümörler açısından önemi. (Üroonkoloji). Ertem Basım Yayın İstanbul, 25-33.
- Gavrieli, Y., Sherman, Y., Ben-Sasson, S.A. (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *The journal of Cell Biology*, 119(3): 493-501.
- Geske, F.J., Gerschenson, L.E. (2001). Thebiology of apoptozis. *Hum Pathol*, 32:1029-1038.
- Hornsby, P.J. (2002). Aging of the human adrenal korteks. *Ageing Research Reviews* 1: 229-242.
- Kandaş, N.Ö. (2004). Apoptozis, Programlı Hücre Ölümü. A.Ü. Dikimevi S.H.M.Y.O. Derg., 5 (1): 7-10.
- Kazancıoğlu, R. Polikistik böbrek hastalığında karsinogenezde yenilikler. S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hast. Nefroloji Kliniği, İstanbul.
- Kucur, M. (2007). Onkolojik Tanıda Güncel Yaklaşım: Apoptotik Markerlerin potansiyel rolü. *Klinik Gelişim*, 20(2): 228-231.
- Kültürsay, H., Kayıkcıoğlu, M. (2002). Apoptozis ve kardiyovasküler hastalıklar. *Anadolu Kardiyol Derg*, 4: 323-329.
- Muşdal, Y., Aksoy, Y. (2007). Apoptoz: mekanizması, hastalıklarla ilişkisi ve tedavi yaklaşımlarındaki yeri. *Hacettepe Tıp Derg*; 38: 106-112.
- Norula, J., Kharbanda, S., Khaw, B.A. (1997). Apoptozis and the hearth. *Cheast* 112: 1358-1362.
- Ok, E., Öz, Z.S. Sperm hücrelerinde apoptoz: İnfertilite, 215-219.
- Öktem, S., Özhan, M.H., Özol, D. (2001). Apoptozisin önemi; *Toraks Derg.* 2 (1): 91-95.
- Topal, D., Göral, V., Topal, A.E. (2004). *Helicobacter pylori* infeksiyonunun apoptozisteki rolü. *Güncel Gastroenteroloji*, 8 (4): 248-250.
- Ulukaya, E. (2001). Hücre siklusu ve Apoptozis Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti, Bursa.
- Wyllie, A.H: (1986). What is apoptozis? *Histopathology*, 10: 995-998.