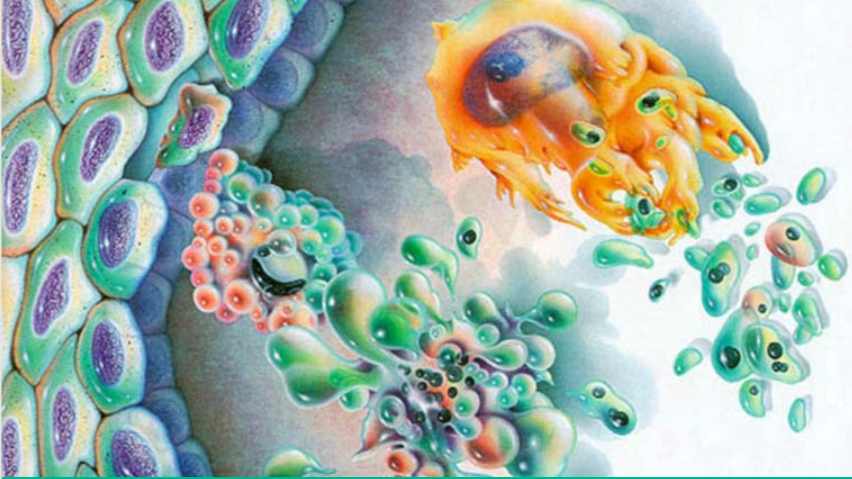


# PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜMÜ



# APOPTOZ

“Apoptoz”, Yunanca bir kelime olup, “sonbaharda yaprakların dökülmesi” anlamını taşıyor.

Vücudumuzdaki her hücre belli bir süre yaşar ve zamanı gelince ölür. Apoptoz olarak adlandırılan bu önceden programlanmış hücre ölümüyle hücre çoğalması (mitozis) arasında kontrollü bir denge vardır. Bu dengenin bozulması çok sayıda önemli hastalığın ortaya çıkma nedenidir. AIDS, Alzheimer, Parkinson, insüline bağımlı tip diyabet, hepatit C enfeksiyonu ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklarda apoptoz hızlanırken, otoimmün (bağışıklık sisteminin vücudun kendisine karşı harekete geçtiği) hastalıklar ve kanserde apoptoz yavaşlar. Araştırmalar, bu hastalıkların oluşumunun engellenmesi ve tedavisi için, apoptoz mekanizmasının daha iyi anlaşılması üzerinde artan hızla devam etmekte.

Vücudumuz döllenmiş yumurtadan gelişen yüzlerce hücreden oluşuyor. Embriyonik ve fetal süreçler boyunca hücre sayımız hızla artar. Hücreler olgunlaşır, kas, kan, kalp ve sinir sistemi gibi vücudumuzun çeşitli doku ve organlarını oluşturmak üzere özelleşirler. Özelleşen bu hücreler arasındaki işbirliği sonucu, vücudumuz tek parça halinde işlev görür. Hücreler gelişim süreci boyunca doğru hücre türünü meydana getirmek için doğru zamanda doğru biçimde farklılaşmak zorundadır ve her hücre belli bir ömre sahiptir. Örneğin bağırsak hücreleri için yaşam süresi 3-5 günken, derimizdeki epidermal hücreler 20-25 gün yaşayabiliyorlar. Kısacası yetişkin bir insan vücudunda her gün milyarlarca hücre meydana gelirken, aynı zamanda dokulardaki hücre sayısını sabit tutmak üzere eşit miktarda hücre de ölüme gidiyor. Kontrollü olarak gerçekleşen bu duyarlı mekanizma; ‘programlanmış hücre ölümü’ ya da ‘apoptoz’ olarak adlandırılıyor. Diğer bir hücre ölüm şekliyse “nekroz” olarak adlandırılan kazasal ölüm. Ancak, ölüm için baskın mekanizma apoptoz.

Ekim 2002’de S.Brenner, H.R. Horvitz ve J.E. Sulston isimli üç araştırmacı “programlanmış hücre ölümü ve organ gelişiminin genetik olarak dü-

zenlenmesi” üzerine yaptıkları çalışmalarla Tıp/Fizyoloji alanında Nobel Ödülü’nü almaya hak kazanmışlar. Brenner, “*Caenorhabditis elegans*” isimli, memelilerden daha basit, çok hücreli bir organizma olan kurtçuğu deneysel çalışmalarını yürüteceği model olarak seçti. Bu kurtçuk, yaklaşık olarak 1 mm uzunluğunda, şeffaf yapıda ve çok kısa bir üreme periyoduna sahiptir ve bu özellikleri sayesinde mikroskop altında doğrudan hücre bölünmesi izlenebilir. Brenner, 1970’lerde, *C.elegans*’ın genomunda, özgül gen mutasyonlarının kimyasal bir bileşik (etil metan sülfonat) ile başlatılabildiğini göstererek yeni bir çığır açtı.

Sulston, *C.elegans*’ı yumurta döneminden ergin döneme ulaşana kadar incelemiş ve doku gelişiminde bölünme ve farklılaşmaların olduğu tüm aşamaların haritasını çıkartmış. Bu çalışmalar sonucunda, *C.elegans*’ın, tüm bireylerinde aynı bölünme ve farklılaşma programıyla değişmeyen bir hücre soyuna sahip olduğunu göstermiş. Gelişim sırasında 1090 adet hücrenin oluştuğu, ancak bunların 131 tanesinin programlanmış biçimde öldüğü ve böylelikle yetişkin kurtçuğun 959 somatik hücreye sahip olduğu belirlenmiş.

Nobel Ödülü’nün üçüncü ortağı Horvitz ise *C.elegans*’ta hücre ölümünü kontrol eden anahtar genleri tanımlamış. Ölüm genleri olarak ced 3 ve ced 4, ölüme karşı koruyan gen olarak da ced 9’u belirlemiş. Bugün bu genlerin insan genomundaki karşılıkları da biliniyor. Ced-3’e karşılık kaspazlar, ced-9’a karşılık Bcl-2 ve ced-4 için Apaf-1 genleri tanımlanmış. Kısacası, araştırmacıların *C.elegans* üzerine yaptığı bu çalışmalar, insanlarda da aynı işlevlere sahip genlerin tanımlanmasını sağla-

mış. İnsandaki hücre ölümünü kontrol eden son derece karmaşık tüm mekanizmayı ortaya çıkarmak, tıp bilimi açısından büyük önem taşıyor.

## Hücre Ölümü Çeşitleri

Yaşayan hücreler, aslında iki farklı mekanizmayla ölüyorlar: Apoptoz ve nekroz. Apoptoz, önceden programlanmış ve düzenli olarak gelişen bir ölüm şekli olmasına karşın, nekroz, kazasal ve rastgele gelişen (genler tarafından kontrol edilmeyen) düzensiz bir süreç. Nekroz’da hücre dışından gelen fiziksel ve kimyasal etkilere (aşırı ısı değişimleri, yanma, toksik maddeler vb) maruz kalan hücrenin iyon dengesi bozulur ve hücre, yapısına aşırı sıvı almasıyla organelleri şişer, zar bütünlüğü kaybolur. Sonuçta hücre patlar, dağılır ve lizozomal enzimlerini kontrolsüz bir şekilde çevresine salar. Bu da çevre hücrelere zarar vererek, doku da güçlü bir iltihaplı cevaba neden olur. Apoptoz mekanizması tek bir hücre için meydana gelirken, nekroz, hücre gruplarını içeren bir ölüm şeklidir.

Apoptozda hücreler su kaybederek küçülürler, büzülürler, şekilleri bozulur ve komşu hücrelerle bağlantılarını kaybederler. Sitoplazma yoğunlaşır ve organeller birbirine yakınlaşır. Organeller genel olarak sağlamdır ve hücre membranı apoptozun geç evrelerine dek bütünlüğünü korur. En önemli değişiklikler çekirdekte izlenir. Kromatin (hücre bölünmesi sırasında yoğunlaşarak kromozomları oluşturan nükleik asit-protein kompleksi), çekirdek zarına yakın bölgede yoğunlaşır ve hilal şeklinde çekirdek zarının iç yüzeyine yerleşir. Çekirdek de büzülür, yoğunlaşır ve bazen zarla sarılı olarak birkaç parçaya ayrılabilir.

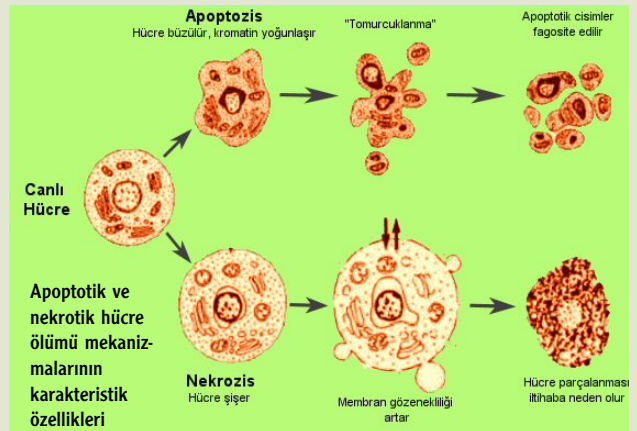
Apoptoz süreci ilerledikçe, sitoplazmik çıkıntılar ve tomurcuklanmalar oluşur. Hücre daha sonra, sıkıca paketlenmiş organelleri, sitoplazma ve çekirdek parçalarını içeren “apoptotik cisimcik”lere parçalanır. Bu parçalar komşu hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek (sindirilerek) dokudan uzaklaştırılır. Böylece herhangi bir doku reaksiyonunun ortaya çıkması engellenir.

## Apoptoz Mekanizmaları

Genelde apoptoza uğrayan hücreler, düzenli hücre parçalanmasına dönüşen ölüm uyarısını almışlardır. Mekanizma başladıktan ve mitokondrinin etkinleşmesinden sonra, işlem hızlı ve geri dönüşümsüz olarak sürer.

Apoptozun biyokimyasal mekanizmasını 4 aşamada incelemek mümkün:

- Ölüm sinyalleri



## Viral Enfeksiyonlar ve Kanser

Virüsler girdikleri hücreye kendi proteinlerini sentezlettiyerek üremelerini devam ettirirler. Fakat enfekte ettikleri hücrenin kendisi için gerekli proteinlerin üretimini durdururlar. Bu nedenle o hücrede apoptoz uyarılır ve hücre ölür. Böylelikle virüs kendini de yokeder. Fakat Epstein-Barr Virus (EBV) ve insan papilloma virüsleri (HPV) gibi bazı virüsler, enfekte ettikleri hücrenin ölümünü engelleyecek yollar geliştirmiş durumdadır. Örneğin HPV, güçlü bir apoptoz-destekleyicisi olan p53 genini etkisiz hale getiren bir protein üretir. EBV ise apoptozun oluşumunu engelleyen Bcl-2 proteinine benzer moleküller üretir ya da enfekte ettiği hücrenin Bcl-2 üretimini artıran proteinler üretir. Virüslerin bu davranışı, enfekte ettikleri hücreyi apoptoza karşı dirençli hale getirirken, üremeye devam ederek kanserli hücrelerin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Örneğin, HPV rahim ağzı kanserine yol açabilirken, EBV de Burkitt's lenfoma hastalığına neden olabilmektedir.

Cilt kanserinin en tehlikeli türlerinden biri olan melanomadaysa, apoptozda yer alan Apaf-1 kompleksini kodlayan gen etkisiz hale gelir, böylelikle hücreler kontrolsüz bir biçimde çoğalır.

Bazı kanser türlerindeyse hücreler, kendi ölümlerine neden olan sitotoksik T hücrelerini, yüksek düzeyde FasL almaya salgılayarak ölüme götürürler. Böylece kendileri üremeye devam ederler.

Kanser tedavisinde kullanılan radyasyon ve kim-

yasal ilaçlar kanser hücrelerinin bir kısmında apoptozu uyarır. Tedavi, sağlam hücrelerin de ölmesine neden olabilir.

**Bağışıklık sistemi hücreleri:** Bağışıklık sisteminin çok önemli hücreleri olan T lenfositleri timusta olgunlaşırlar. Bu hücrelerin etkisiz olanları organizmanın kendi dokusuna karşı reaksiyon verme potansiyeli taşıyanları kan dolaşımına girmeden ölürlere ve bu olay savunma stratejisi ve homeostatik kontrol için gereklidir. Bu olaydaki apoptoz sorunları lupus hastalığı ve iltihaplı romatizma (romatoid artrit) gibi otoimmün hastalıklara yol açar.

**DNA hasarlı hücreler:** Hücrenin genomunda meydana gelen hasar, hücrenin uygun embriyonik gelişiminin bozulmasına ya da kanserli hücrelerin oluşmasına neden olabilir. Hücreler DNA hasarına cevap olarak p53 proteininin üretimini artırır. Tümör baskılayıcı gen olarak bilinen p53 güçlü bir apoptoz uyarıcısıdır. p53 geninin mutasyonu ya da devre dışı kalması genellikle kanser hücrelerinde belirlenmiş durumdadır.

**Yaşlanma:** Apoptoz yaşlanmaya bağlı hastalık ve bozukluklarda önemli rol oynar. Süperoksit türevli radikaller ve mitokondriyal solunumda diğer oksitleyiciler tarafından oluşan hasar, yaşlılıkla ilişkilendirilebilir. Kurama göre, yaşlılık, mitokondriyal DNA'da biriken serbest radikallerin sonucudur. Mitokondriyal DNA'da hataların birikimi, onun tarafından kodlanan polipeptidlerde de hatalara neden olur. Ha-

sarlı kompleksler, daha çok serbest radikal üretir, bunlar da artan mitokondriyal DNA hasarı, radikal oluşumu ve olasılıkla apoptoza neden olur.

İnsüline bağımlı tip 2 diyabet hastalığında da, insülin salgılayan hücreler apoptozla ölürlere.

**Nörodejeneratif hastalıklar:** Alzheimer, Parkinson, Hutchinson gibi hastalıklarda ömür boyu yaşaması gereken sinir hücreleri (nöronlar) ölür. Bu durumun, henüz bilinmeyen bir nedenle apoptozun desteklenmesi sonucu meydana geldiği düşünülmüştür. Eğer bu neden anlaşılırsa, sözü edilen hastalıkların tedavisi de mümkün olabilir.

**AIDS:** Çağımızın en ürkütücü hastalıklarından biri olan AIDS'de, CD4+ T-hücreleri apoptozla ölürlere.

**Organ Nakli:** Bağışıklık sistemimiz nakledilen organlara karşı red cevabı geliştirir. Ancak gözün ön bölgesi (chamber) ve testisler gibi vücudun belli bölgelerindeki hücreler devamlı olarak FasL salgırlar. Salgılanan FasL, T hücrelerinin Fas almaçları etkinleştirerek onların ölümüne neden olur. Böylece hücreler bağışıklık sisteminin etkisinden korunabilirler. Nakledilen böbrek, kalp, karaciğer gibi organlar da aynı şekilde FasL salgılayabilirse, vücudun red cevabı da önenebilir. Böylece bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların kullanımına gerek kalmaz. Bu mekanizmanın bulunması, transplantasyon (nakil) reddini önlemek için yeni bir çözüm yolunu açmıştır bulunuyor.

- Kontrol aşaması
- İnfaz fazı ve
- Ölü hücrelerin fagositotik uzaklaştırılması.

**Ölüm sinyalleri:** ölümü tetikleyen uyarılardır.

Bunlar büyüme ve üreme faktörleri, hormonlar gibi yaşam sinyallerinin yokluğu, DNA hasarı (p53 geni yoluyla) ve toksik maddeler gibi apoptozu uyaran sinyaller olabilir.

**Kontrol aşaması:** Ölüm sinyalleri, bir kontrol adımı yardımıyla infaz programına bağlanır. Kontrol adımı hem pozitif, hem de negatif düzenleyici molekülleri kullanır. Bu moleküller, apoptozu yokeden, uyarıya veya önleyecek olan, yani hücrenin ölümü mü, yoksa yaşamı mı kabul edeceğini belirleyen moleküllerdir.

Üremekte olan diğer hücrelerden alınan, devam eden yaşam uyarıları ise pozitif sinyallerdir. Örneğin büyüme faktörleri (özellikle nöronlar için), bir çeşit üreme faktörü olan interlökin-2 (özellikle lenfositler için) bu sinyalleri oluştururlar.

Hücre içi oksitleyici düzeyinin artması, bu oksitleyiciler ve UV ışık, X-ışını, kemoterapötik ilaçlar gibi ajanlar tarafından DNA'ya verilen hasarlar da negatif sinyallerdir. Ayrıca hücre yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanan ve hücreyi apoptozu başlatması için uyarıya moleküller, yani ölüm aktivatörleri de bu gruba girer. Bu faktörler;

- Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), TNF almacına (reseptörüne) bağlanır.
- Lenfotoksin (TNF-beta olarak da bilinir) de TNF almacına bağlanır.

- Fas ligand (FasL) molekülü, Fas (CD95 de denir) isimli bir hücre yüzey reseptörüne bağlanır.

**İnfaz fazı:** Sürecin başlangıcı için kabul edilen en az iki yol vardır.

1. Hücre içindeki sinyallerden kaynaklanan mekanizma: Mitokondriyal mekanizma olarak da bilinir. Bu yol, genellikle hücre içi oksitleyicilerin artması, hipoksi (oksijensiz kalma) ve DNA hasarı gibi uyarılar yoluyla başlatılır.

2. Hücre yüzeyindeki almaçlara bağlanan ölüm aktivatörleriyle başlatılan mekanizma.

Her iki mekanizmada da kasapazlar olarak adlandırılan ve proteinleri parçalayan enzimler faaliyete geçer. Bu ailenin 11 üyesi vardır ve zincirleme biçimde çalışırlar.

## Apoptozun Önemi

Daha önce de belirtildiği gibi apoptoz hem sağlıkta, hem de hastalık durumunda karşımıza çıkıyor. Öncelikle, sağlıkta apoptoz örneklerine bakalım. Çok hücreli biyolojik sistemlerde, uygun ge-

lişme (embriyogenez) ve denge (homeostaz) için mitoz kadar apoptoza da gereksinim duyulur. Örneğin insan vücudunda her saniyede mitoz ile 100.000 hücre üretilirken, aynı sayıda hücre de apoptozla ölür. Bu kontrollü fizyolojik olay, larvanın metamorfoz (başkalaşım) ile ergin kurbağaya dönüşmesinde de gözleniyor. İnsanlarda, embriyogenez (fetusta uzuvların oluşması) sırasında, el ve ayak parmaklarının arası başlangıçta ağ şeklinde kapalıyken, parmaklar arasındaki hücrelerin apoptozla yıkılması sonucu parmaklar birbirinden ayrılır. Beyin ve sinir sistemi gelişiminde de apoptoz rol oynar. Sinir sistemi gelişirken çok sayıda nöron ve sinaps oluşur. Beyindeki nöronlar arasında uygun bağlantıların kurulması için fazla olan hücreler apoptozla elenir ve sonunda olgun beyin meydana gelir. Kadınlarda adet döneminde rahimin iç duvarındaki hücrelerin ölümü ve menstruasyon kanıyla uzaklaştırılması; embriyo dönemi sonrası meme bezi gerilemesi gibi hormonal değişime bağlı olaylarda da programlı hücre ölümü söz konusu. Sürekli üreme özelliğine sahip deri ve mide-bağırsak sistemi gibi dokularda da devamlılık, hücre üremesi ve apoptoza bağlı.

Hastalıklıysa programlı hücre ölümü, organizmanın bütünlüğü için tehdit edilecek hücrelerin yok edilmesi için gereklidir.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioglu  
Arş.Gör. Esin Aslankaraoglu  
Hacettepe Üniv. Kimya Mühendisliği Bölümü

Kaynaklar

<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group28/index.html>

<http://www.ihcworld.com/apoptosis.htm>

[http://www.rndsystems.com/asp/g\\_sitebuilder.asp?bodyId=186](http://www.rndsystems.com/asp/g_sitebuilder.asp?bodyId=186)

<http://xoomer.virgilio.it/medicine/apoptosis.htm>

Andrew G Renehan, Catherine Booth, Christopher S Potten, Education and debate, What is apoptosis, and why is it important, BMJ 2001;322:1536-1538

