

Apoptoz (Programlı hücre ölümü)

Normal fizyolojik şartlarda, hasarlı veya yaşlı hücreler **apoptoz** olarak adlandırılan ve genetik olarak düzenlenen bir hücre ölüm programıyla kendi kendilerini öldürür (Yn. *Apo*, uzak; *ptosis*, düşmek).

Apoptoz bir çok **fizyolojik ve patolojik süreçte** rol oynar.

Apoptoz, hücre hacminin küçülmesi ile başlar; hücre büzülür; membranda küçük balonlaşmalar olur; nükleus yoğunlaşarak nükleer membrana yarım ay biçiminde çöker; sonraki aşamada kromatin parçalanır.

Parçalanan kromatin içeriğini saran sitoplazmik tomurcuklar (kabarcıklar) oluşur.

Hücre apoptotik cisimcikler oluşturmak üzere yıkıma gider.

Apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından fagosite edilir, bu nedenle inflamasyon görülmez.

Membranda ve sitoplazmik organellerdeki bütünlük sonuna kadar korunur.

Apoptoz diğer bir ölüm Őekli olan nekrozdan farklıdır.

Nekroz ölümü, hücrenin razı olmadığı pasif bir olaydır.

Apoptoz ise, hücrenin kendisini öldürmeye karar verdiği ve bunun için çok sayıda yeni protein sentezlerine yöneldiği aktif ve mutlak enerji kullanılan dinamik bir süreçtir.

Nekrozda hücrede mitokondri ve golgi kompleksi gibi önemli organellerde şişme, hücre membranında bütünlüğün kaybolması öncelikle dikkati çeker. Nekrotik hücreler parçalanır; sitoplazma ve çekirdek içeriği çevreye salınır. Bu durum inflamasyonu tetikler.

Apopitotik hücrede görülen morfolojik deęişiklikler

Hücrede büzüşmenin ve nükleusta yer yer kromatin yoğunlaşmasının başlaması;

Hücre membranında baloncukların oluşması;

Nükleusta kromatinin yarım ay biçiminde yoğunlaşması;

Kromatin yoğunlaşması;

Nükleusun küçük parçalara ayrılması;

Apopitotik cisimciklerin oluşumu.

Apopitoz'daki tüm morfolojik deęişmeler elektron mikroskopta gözlenebilir.

Hücre zarında oluşan baloncuklar ve apopitotik cisimcikler, faz kontrast mikroskobunda incelenebilir.

Propidium iyoditle boyanmış ince seri kesitlerin, konfokal lazer taramalı (scanning) mikroskopta incelenmesi ile gösterilebilir.

Apopitotik hücrelerde DNA degradasyonunu incelemek için Flow sitometrik analiz yapılabilir.

Apopitozun genetik ve moleküler mekanizmaları 1980'lerin sonunda bir nematod olan *Caenorhabditis elegans*'da tam olarak 131 hücrenin öldürülüp 959 tanesinin kalmasıyla ortaya çıkarılmıştır.

Apopitozda birbirini izleyen dört basamak vardır.

- 1- Hücre dışı ve hücre içi faktörlerin uyardığı hücre ölümü için hücrenin kendini programlaması
- 2- Kaspazlar (sistein-aspartik asit-spesifik proteaz) olarak adlandırılan hücre içi proteazların aktivasyonu ile hücre ölümü
- 3- Oluşan apopitotik cisimciklerin makrofajlar tarafından fagositozu
- 4- Apopitotik cisimciklerin lizozomal yıkılması

Programlı hücre ölümü olan apoptoz birbiriyle ilişkili iki yolun başlattığı aktif bir olaydır.

1-Fas yolu

2-Bax yolu

Fas (APO-1 veya CD95) bir hücre zar proteinidir.

Tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesine üye olan bir zar proteinidir.

Fas ligandı komşu hücrelerde veya apoptoza gidecek hücrenin kendisinde üretilebilir.

Komşu hücrelerde yapılırsa buradaki etki parakrin etkidir.

Ölüme gidecek olan hücrenin kendisi tarafından üretilirse buradaki etki otokrin etkidir.

Fas yolunda, Fas ligandı Fas reseptörüne bağlanarak reseptörü aktive eder ve programlı hücre ölümünü ve prokaspazların aktif kaspazlara dönüşümü için ard arda aktivasyonunu içeren bir hücre sinyal yolunu başlatır.

Ligand bağlandığında, Fas reseptörünün hücre içi ölüm domeyni aktifleşir.

Sitoplazmadaki adaptör proteinler bu reseptörün ölüm domeynine bağlanır.

Bu bağlanma kaspaz 8 enzimini aktive eder.

Kaspaz 8 cys-asp-spesifik proteazdır.

Kaspaz 8 hücre yıkımını başlatmak için diğer kaspazları aktive eder.