

Apoptozun intrinsik yolu (Bax yolu)

Bax yolunda, Bax kanal proteini rol oynar.

Kaspaz 8 tarafından bu kanal proteini bax aktive edilir ve mitokondri zarına yerleşir.

Burada amaç bir kaspaz aktivatörü olan sitokrom c'nin mitokondriden salınımını sağlamaktır.

Apoptoz süresince sitokrom c mitokondri dışına salınır ve prokaspaz 9'u aktive eden apoptoz proteaz aktive eden faktör (Apaf-1) ile etkileşime girer.

Prokaspaz 9 aktif kaspaz 9'a dönüştürülür.

Kaspaz 9 hücrenin proteolitik yıkımına neden olacak diğer kaspazları aktifleştirir.

Daha sonraki basamakta yine enzimatik aktiviteyle çekirdekte kromatin parçalanması uyarılır ve DNA tamiri baskılanır.

Hücre küçük apoptotik cisimcikler oluşturmak üzere yıkılır.

Kromatin yoğunlaştığında ve hücrenin yapısal bileşenleri apoptotik cisimciklerin içinde paketlenildiğinde hücre ölümü gerçekleşir.

Makrofajlar apoptotik cisimcikleri yakalayıp fagosite ederler.

Hem Fas yolu hem de Bax yolunda da ortak nokta kaspaz olarak adlandırılan proteazların aktivasyonudur.

Burada amaç hücreyi apoptotik cisimcikler şeklinde parçalara ayırmak ve sonuçta ölüme götürmektir.

Bu proteazlar proteinleri cys-asp bölümünden yıkar.

Kaspazlar iki DNA tamir enzimini yıkar ve kromatinde sınırlanamayan kırılmalar görülür.

Bu DNA tamir enzimleri poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) ve DNA protein kinaz'dır.

Bax yolundaki kanal proteini Bax'ın hücre hasarlayıcı etkisi, Bcl-2 proteininin Bax'a bağlanmasıyla önlenir.

Apoptozla anormal DNA'lı hücreler yok edilir.

Anormal DNA'lı hücreler ya tamiri olanaksız DNA hasarı oluşmuş ya da yanlış, eksik veya gereksiz olarak fazla transkribe olmuş DNA'dan dolayı oluşur.

Buraki apoptoz, belli bir tür için gerekli kromozom sayısının uygun miktarda devam ettirilmesinde ve anöploidinin önlenmesinde ana mekanizmadır.

Böylece, DNA'sını sadece doğru bir şekilde ve tam olarak replike etmiş hücrelerin mitoz bölünmeye girmesi sağlanır.

Apoptoz normal doku kaybından sorumludur.

Bunun klasik örneği “tadpole” kuyruklarının kaybolmasıdır.

Apoptoz ayrıca primatlarda embriyogenez döneminde var olan parmaklar arası perdelerin kaybolmasından da sorumludur.

Apoptoz yaşlanmış ve yararsız hale gelen normal hücrelerin yok edilmelerini sağlar.

Ayrıca organizmanın kendi dokularını tanıyan T hücrelerinin eliminasyonunda da rol oynar.

Böylece, bu hücrelerin organizmaya karşı immün atağı önlenir.

Apopitoz olayında

- Fas(CD95)-Fas ligand (T lenfositlerinde) (Fas reseptörüne Fas ligandının bağlanması),
- TNF reseptörlerinin uyarılması (nöronlarda),
- Sitotoksik T lenfositlerinden perforin ve granzim B salınması,
- Sitokrom c'nin serbestleşmesi,
- Bax ve p53 uyarılması,
- Bcl-2 inhibisyonu,

Sonuç olarak hücreyi yıkan kaspaz adı verilen enzimlerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Kaspazların fonksiyonları;

Protein sindirimi: Kaspazlar çekirdek ve hücre iskeleti proteinlerini sindirirler.

Endonükleazların aktivasyonu: DNA'da çift iplik kırılmaları oluşur.

Transglutaminazların aktivasyonu: Bu enzimler aktive olunca sitoplazmik proteinler kovalent bağlarla çapraz bağlanır ve apoptotik cisimciklerin yapısına katılırlar.

Apopitozun inhibe olduğu ve bu nedenle hücre yaşamının arttığı durumlarda;

Kanser ve otoimmün hastalıklar gelişebilir.

Otoimmün hastalıklar, otoimmün cevabı oluşturacak lenfositlerin yok olmamaları sonucu gelişebilir.

Apopitozun arttığı ve aşırı hücre ölümünün izlendiği durumlarda;

Nörodejerenatif hastalıklar (spinal kaslar atrofi), iskemik hasar, virüslerin neden olduğu lenfosit depleksyonu (AIDS) görülebilir.

Otofaji ve Otofaji bağımlı hücre ölümü

Otofaji bütün ökaryotik organizmalarda korunmuş bir katobolik süreçtir.

İnsan vücudunun homeostazisinin kontrolünde ve regülasyonunda merkezi rol oynar.

Çok sayıda stres şartlarına adapte olmaya, protein ve peptidleri parçalayıp bir amino asit havuzu oluşturarak, katkıda bulunur.

Hücrel homeostazisi koruyarak hücrelerin kriz durumları içinden geçmesini sağlar.

Hücre içi protein yapım/yıkım (turnover) regülasyonunda önemli rol oynar.

Otofajik mekanizmaların çalışmadığı durumlarda hücrede protein birikimi görülür.

Doğal immünitede rolü vardır.

Hücre büyümesi ve gelişmesini sağlar.

Otofaji bağımlı hücre ölümü

Otofajik hücre ölümü hücrenin kendini yemesi şeklinde gelişir.

Hücre devamlı işleyen otofaji sonrasında yaşamsal organellerin ve proteinlerin ortadan kaldırılması ile yetmezliğe girerek kaspaz bağımsız yoldan ölüme gider.

Bazı durumlarda aynı proteinler hem otofaji hem de apoptozu kontrol edebilir.

Apoptotik sinyalleşme otofajiyi kontrol edebilir veya tam tersi otofaji apoptozu kontrol edebilir.

Ancak otofaji ve hücre ölümü ile ilişkili moleküler mekanizmalar karmaşıktır.

Otofaji hücre ölümünü hem engelleyebilir hem de hücreyi ölüme götürebilir.

Aşırı veya kontrolsüz otofaji düzeyi otofaji-bağımlı hücre ölümünü tetikleyebilir.

Otofaji hem sağlıkta hem de hastalıkta çok önemli rol oynamaktadır.

Bu yüzden mekanizmasının anlaşılması hastalıkların hem önlenmesinde hem de tedavi edilmesinde yeni imkanlar sağlayabilir.