

Apoptozis: Programlanmış hücre ölümüdür.

Bir organizmanın içindeki düzenli bir büyüme ve gelişme mekanizması olan apoptoz olarak adlandırılır.

Bu süreç, hücrenin kendi ölümüne katılması nedeniyle "hücre sel intihar" olarak da bilinir.

Hücre; kontrolsüz, rastgele değil, genetik olarak düzenlenmiş bir süreçle kendini ortadan kaldırır. Bu olay fizyolojik de olabilir, patolojik de olabilir.

Enerji bağımlıdır. Kaspaz aktivasyonu gerektirir.

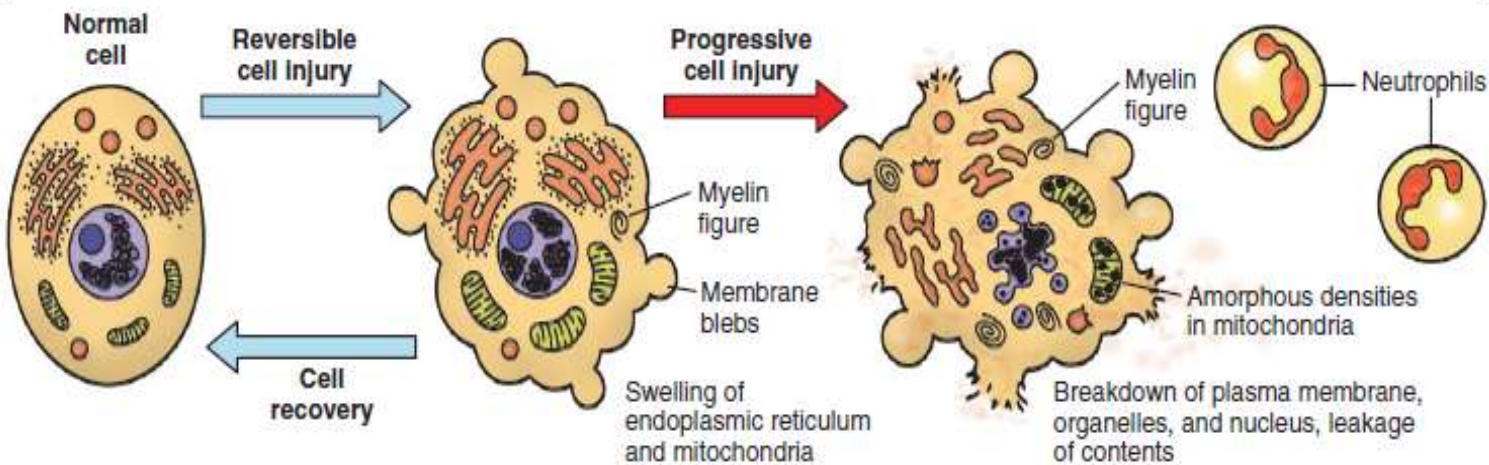
İntrinsik yol
Ekstrinsik yol

Temel özellikleri

Apoptoziste hücre:

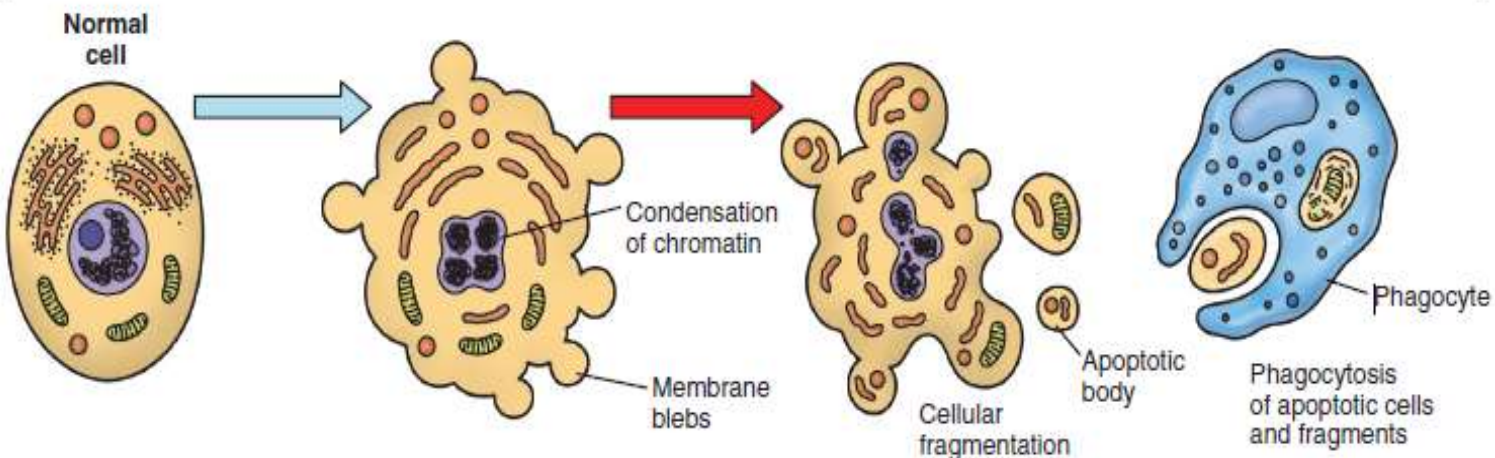
- Küçülür
- Sitoplazması yoğunlaşır
- Kromatini yoğunlaşır (**piknozis**)
- Çekirdek parçalanır (**karyoreksis**)
- Hücre zarı genelde **bütünlüğünü korur**
- Hücre, **apoptotik cisimciklere** ayrılır
- Bu cisimcikler makrofajlar veya komşu hücreler tarafından fagositte edilir.

Bu nedenle apoptozis genellikle **yangısal reaksiyon oluşturmada**n gerçekleşir.



A

Necrosis



B

Apoptosis

Apoptosis Mekanizması

- Bir hücrede apoptosis iki farklı mekanizma ile gerçekleştirilebilir:

1. İç Sinyallerle; Mitokondriyal yolak:

- Hücre içinden gelen sinyallerle meydana gelir.

2. Dış Sinyallerle; Ölüm reseptörleri yolağı

- Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanan **ölüm aktivatörleriyle** başlatılır.
 - **TNF- α**
 - **Lenfotoksin (TNF- β)**
 - **Fas ligand (FasL)**

1. İntrinsik (mitokondriyal) yol

Hücre içi stresle aktive olur:

- DNA hasarı
- Oksidatif stres
- Büyüme faktörü eksikliği
- Yanlış katlanmış proteinler

Bu yolda:

- **BCL-2 ailesi** proteinleri dengeyi belirler
- Proapoptotik proteinler: **BAX, BAK, BIM**
- Antiapoptotik proteinler: **BCL-2, BCL-XL**
- Mitokondriden **sitokrom c** salınır, ardından, **apaf-1** ile kompleks oluşur
- **Kaspaz-9** aktive olur
- Yürütücü kaspazlar (**kaspaz-3, -6, -7**) devreye girer

2. Ekstrinsik (ölüm reseptörü) yol

Plazma membran reseptörlerinin yanısıra hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri (DR) üzerinden başlar:

- Fas (CD95) – Fas ligand
- TNF reseptörü

Bu reseptörlerin aktivasyonu:

- Adaptor proteinleri toplar
- Kaspaz-8 veya kaspaz-10 aktivasyonuna yol açar
- Ardından yürütücü kaspazlar aktive olur

Özellik	Nekroz	Apoptoz
Hücre büyüklüğü	Genişlemiş, şişmiş	Azalmış, büzülmüş
Nükleus	Piknoz=karyoreksis=kartolizis	Nükleozom boyutunda parçalara ayrılma
Plazma membranı	Parçalanmış	Sağlam, lipit oryantasyonu değişmiş
Hücre içi içerikler	Enzimatik sindirim, hücre dışına sızabilir	Sağlam, apoptotik cisimler+
Çevrede inflamasyon	Sık	Yok
Fizyolojik veya patolojik yol	Her zaman patolojik(geri dönüşsüz hücre zedelenmesinin doruk noktası)	- Sıklıkla fizyolojik(istenmeyen hücre eliminasyon yolu) - DNA zedelenmesinde patolojik yol sayılabilir

➤ 1. Nekroptoz

- Programlı nekroz...
- Kaspazlardan bağımsız olarak tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) ve Fas ligand aktivasyonu ile başlar.
- Programlı gerçekleşir ama morfolojik olarak nekroza benzer.
- RIPK-1 (Receptor-interacting protein kinase 1) ve RIPK-3 proteinleri aracılık eder.
- İskemi-reperfüzyon hasarı, pankreatit, fotoreseptör hücre kaybı, intestinal hücre kaybı ve enfeksiyonlarda RIPK-1 ve RIPK-3 aktivitesi artar.

2. Ferroptozis

- **Apoptozdan farklı** bir düzenlenmiş hücre ölümü tipidir.
- Temel özelliği, hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (özellikle fosfolipid PUFA'ların) **lipid peroksidasyonu** ile hasarlanmasıdır.
- Lipid peroksidasyonu ile tetiklenen , Fenton reaksiyonu yoluyla ROS oluşumu katalize edilir.
- Fenton reaksiyonu demir iyonlarının katalizlediği ve **çok reaktif hidroksil radikallerinin** ($\bullet\text{OH}$) oluşmasına yol açan temel bir oksidatif reaksiyondur. Hücrel oksidatif stres mekanizmalarının en önemli kaynaklarından biridir.

Bu reaksiyonda:

- Fe^{2+} (**ferro demir**) katalizör görevi görür
- H_2O_2 (**hidrojen peroksit**) substrattır
- Sonuçta **hidroksil radikali** ($\bullet\text{OH}$) oluşur.

Hidroksil radikali biyolojik sistemlerde **en güçlü oksidanlardan biridir** ve:

- Lipid peroksidasyonu
- Protein oksidasyonu
- DNA hasarı oluşturabilir.

2. Ferroptozis

- **I. Demire bağımlıdır.**
 - Hücre içi serbest demir artışı, Fenton tipi reaksiyonlar ve serbest radikal oluşumu üzerinden oksidatif yükü artırır; bu da lipid peroksidasyonunu besler.
 - Bu nedenle ferroptozis, yalnızca “oksidatif stres” değil, özellikle **demirle ilişkili membran lipid oksidasyonu** olarak düşünülmelidir.
 - **Ferroptozis = demir fazlalığı + antioksidan savunma çöküşü + lipid peroksidasyonu → hücre ölümü.**
 - **II. Mekanik olarak en kritik eksen System Xc– / GSH / GPX₄ yoludur.**
 - **System Xc–** hücre içine sistin alır.
 - Sistin, **glutatyon (GSH)** sentezi için kullanılır.
 - **GPX₄**, GSH kullanarak lipid hidroperoksitleri detoksifiye eder.
- Bu eksen bozulursa lipid peroksitler birikir ve ferroptozis gelişir.

3. Piroptozis

- Yangı ilişkili **programlanmış bir hücre ölümü** tipidir. Apoptozdan farklı olarak güçlü bir **pro-inflamatuvar yanıt** oluşturur ve genellikle **enfeksiyon veya hücrel stres** durumlarında ortaya çıkar.

Piroptozis üç ana özellik ile karakterizedir:

1.Caspase aktivasyonu

Özellikle **caspase-1**, ayrıca caspase-4, caspase-5 (insan) ve caspase-11 (fare).

2.Gasdermin aktivasyonu

Caspase-1 tarafından **Gasdermin-D (GSDMD)** kesilir ve membranda **porlar** oluşturur.

3.Proinflamatuvar sitokin salınımı

Özellikle:

1. **IL-1 β**
2. **IL-18**

Bu süreç hücre membranının permeabilitesini artırır ve hücre **lisis** ile ölür.

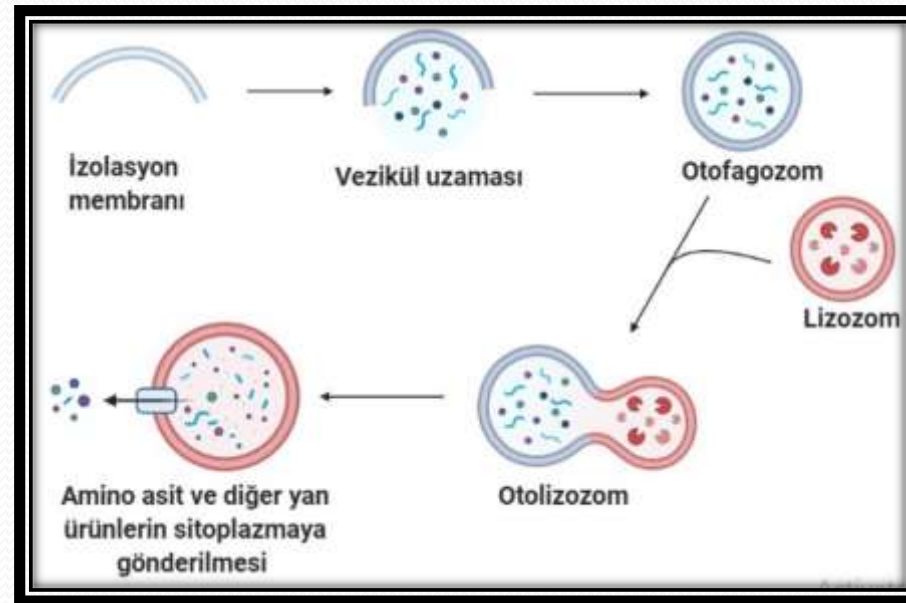
Özellik	Piroptozis	Apoptoz	Ferroptozis
Ana mekanizma	inflammasom	caspase-3/7	lipid peroksidasyonu
Hücre membranı	por oluşumu ve lizis	korunur	lipid hasarı
Yangı	güçlü	minimal	değişken
Ana molekül	Gasdermin-D	BCL-2, caspase-3	GPX ₄ , demir

4. Entozis

- Bir hücrenin aktif olarak **başka bir canlı hücre tarafından içselleştirilmesi (cell-in-cell fenomeni)** ile karakterize edilen, non-apoptotik bir hücre ölümü mekanizmasıdır.
- İlk olarak **epitelyal tümör hücrelerinde** tanımlanmıştır. Bu süreçte bir hücre komşu hücrenin içine girer ve çoğu zaman **lizozomal yıkım ile ölür.**

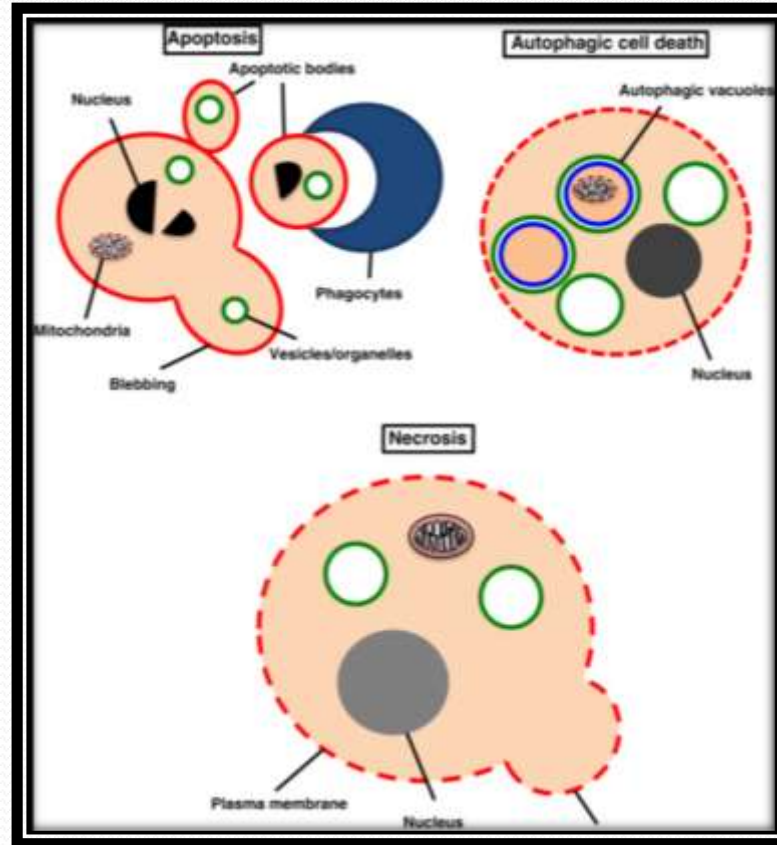
Özellik	Entozis	Apoptoz	Piroptozis	Ferroptozis
Temel olay	hücre-içinde-hücre	caspase aktivasyonu	inflammasom	lipid peroksidasyonu
Yangı	minimal	minimal	yüksek	değişken
Morfoloji	cell-in-cell yapı	apoptotik cisimcikler	hücre şişmesi	membran lipid hasarı

Otofaji (autophagy, "kendini yemek"), yeni ve daha sağlıklı hücreler elde edinmek için vücudun hasarlı hücreleri temizleme yoludur.



Heterofaji

Hücrenin fagositoz ile içine aldığı maddeyi sindirmesi durumu.



Kaynaklar

Kumar VR, Abbas AK (2023). Robbins & Kumar Basic Pathology. 11 th Ed., Elsevier, St. Louis, Missouri.

Zachary JF (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6th Ed., Elsevier, St. Louis, Missouri.