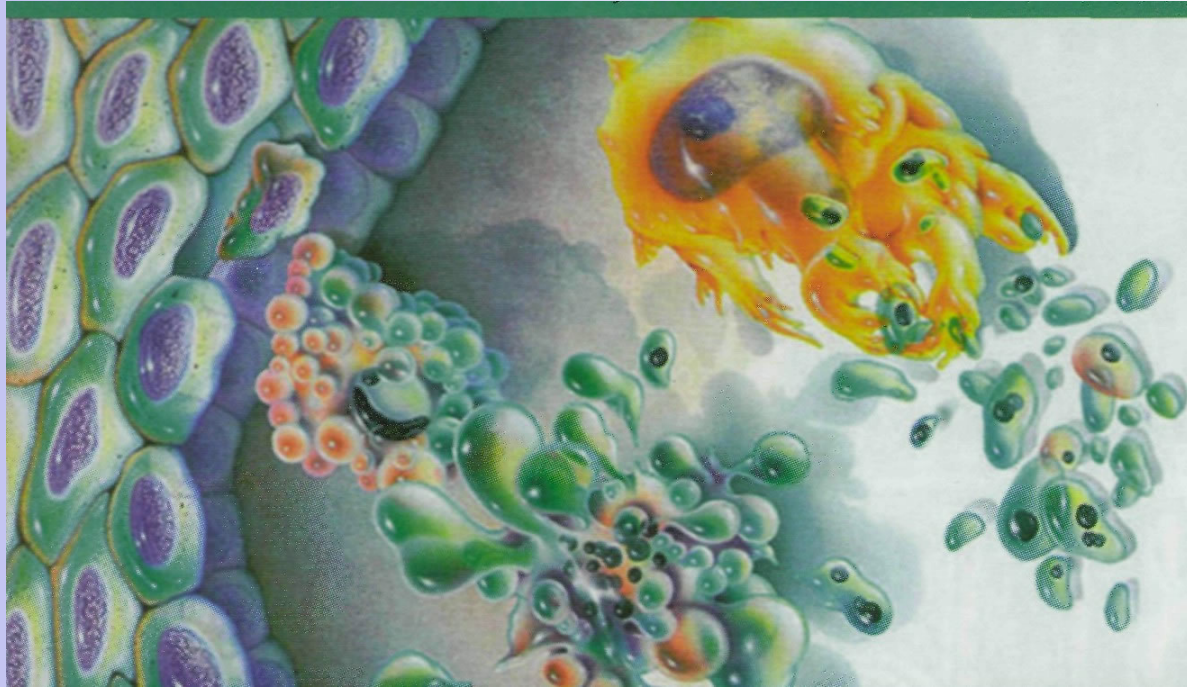


APOPTOZİS

(Programlanmış Hücre Ölümü)





• Yunancada apo(=ayrı) ve ptosiz(=düŝen) kelimelerinin birleŝtirilmesi ile sonbahardaki sararmıŝ yaprakların dökülmesi anlamında kullanılmakla birlikte **hücre ölümü**, **hücre intiharı** ve **hücre kaybı** olarak da tanımlanmaktadır.

• Tüm canlılar gibi hücrelerde doğarlar, belirli bir süre yaşarlar ve sonra da ölürlere.

• Yaşam süresi hücre tipine göre deđiŝmektedir.

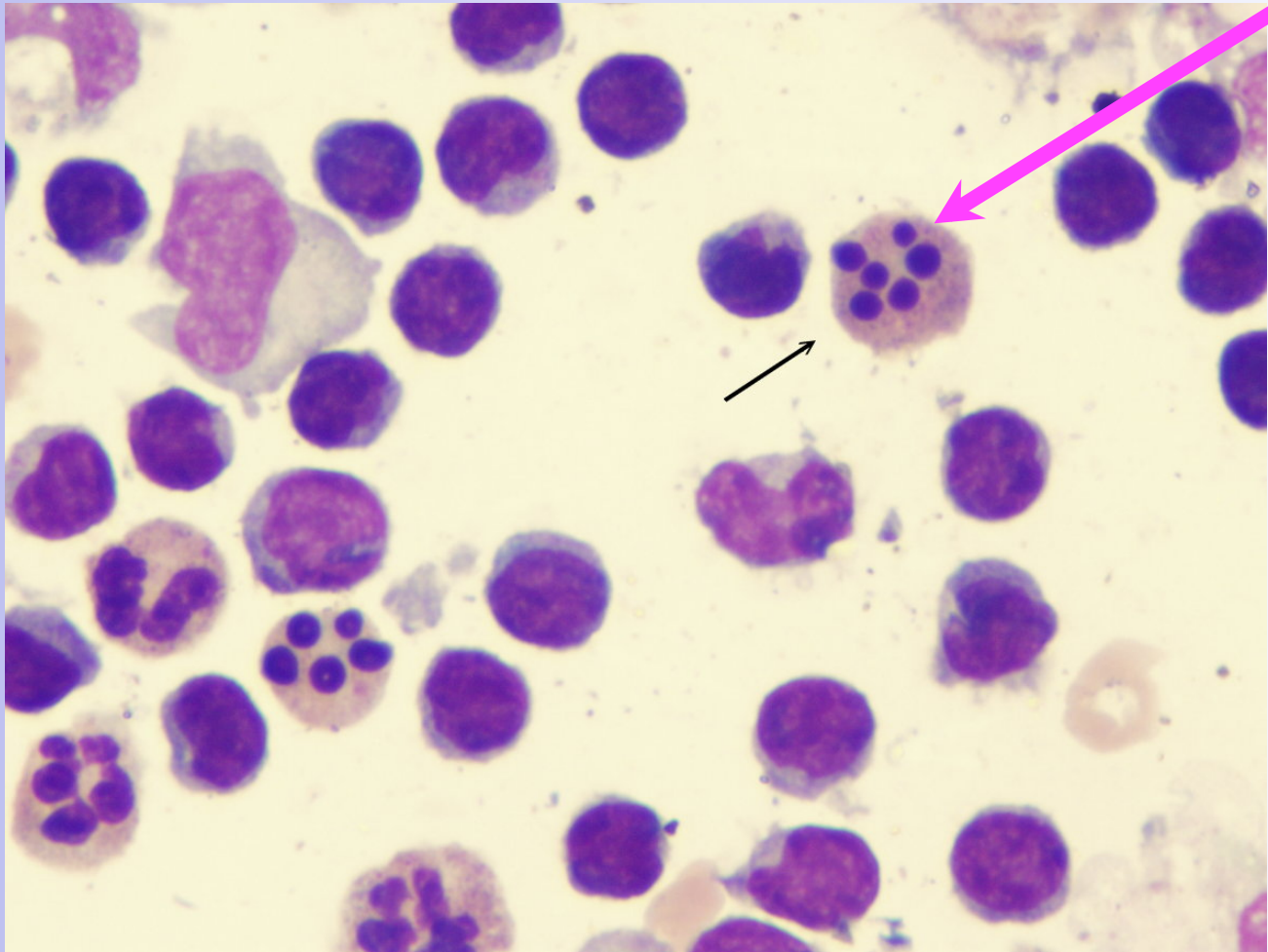
• **Programlanmış hücre ölümü**; yetişkinlerin dokularında ve embriyolojik gelişimde çok önemli rol oynayan hücre ölümünün normal fizyolojik bir biçimidir.

1-Dokulardaki hücre sayısının sabit tutulmasından sorumludur.

2-Organizma için tehlike arz eden hücrelerin tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlayarak önemli bir savunma da oluşturur (Virüsle enfekte hücreler).

3- DNA hasarı oluşması durumunda, hasarın meydana geldiği hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır.

- Bu şekilde DNA yapısında zararlı mutasyonları bulunduran hücrelerin, kanserleşme potansiyeli ortadan kaldırılmış olur.



- Apoptotik hücreler organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadırlar ve bu oluşum ömür boyu devam etmektedir.
- Bu şekilde ölüm ve yapım dokudaki dinamik dengeyi korumak üzere sürekli bir arada bulunmaktadır.
- Böylece ölüm (apoptoz) ve yeniden yapım (mitoz) bu dokularda doku homeostazisini oluşturmak üzere dinamik bir denge halinde sürer.
- İşte bu dengenin apoptoz lehine veya aleyhine bozulması birçok önemli hastalığın da ortaya çıkmasına katkıda bulunur.
- Olmaması gereken bir durumda apoptoz gerçekleşir ise ya da olması gereken bir durumda apoptoz gerçekleşmez ise bu durumlar organizma için oldukça büyük bir tehlike yaratır.

**Apoptozisin gereksiz yere oluřtuđu
veya hızlandığı hastalıklar**

Apoptozisin yavaşladığı hastalıklar

AIDS,
Nörodejeneratif hastalıklar,
İnsüline bağımlı tip diyabet,
Hepatit C infeksiyonu,
Miyokard enfarktüsü,
Ateroskleroz

Otoimmün hastalıklar,
kanser

Apoptozis örnekler:

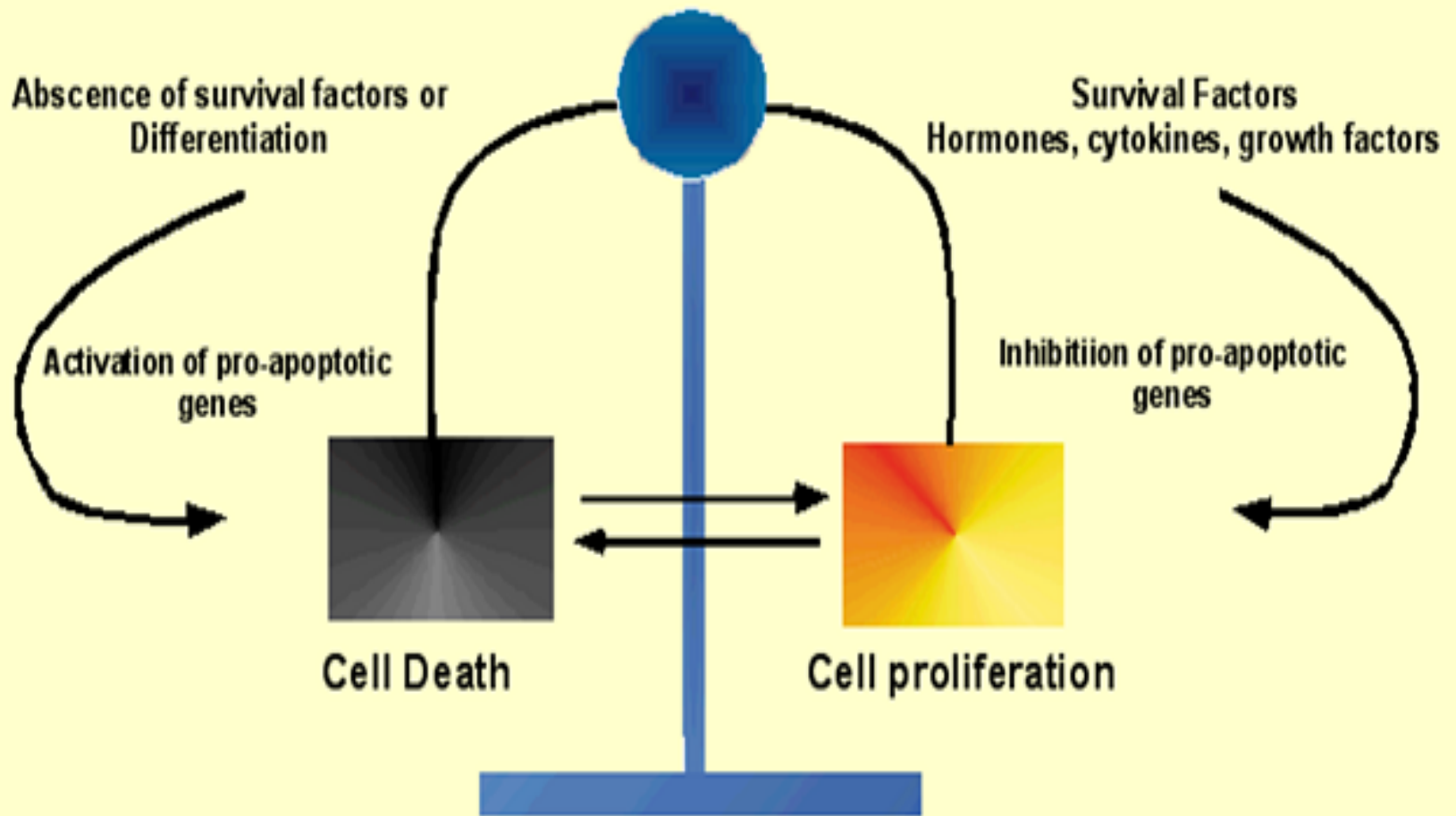
- Kemik iliğinden sürekli olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık 5×10^{11} kan hücresi apoptozis yolu ile yok edilmektedir.
- Barsak epitel hücrelerinin devamlı yenilenmesi

- Normal apoptotik hücre ölümü ve yerine yeni hücre yapımının (tissue remodelling) günde yaklaşık 1×10^{11} hücreyi bulduğu hesaplanmaktadır.

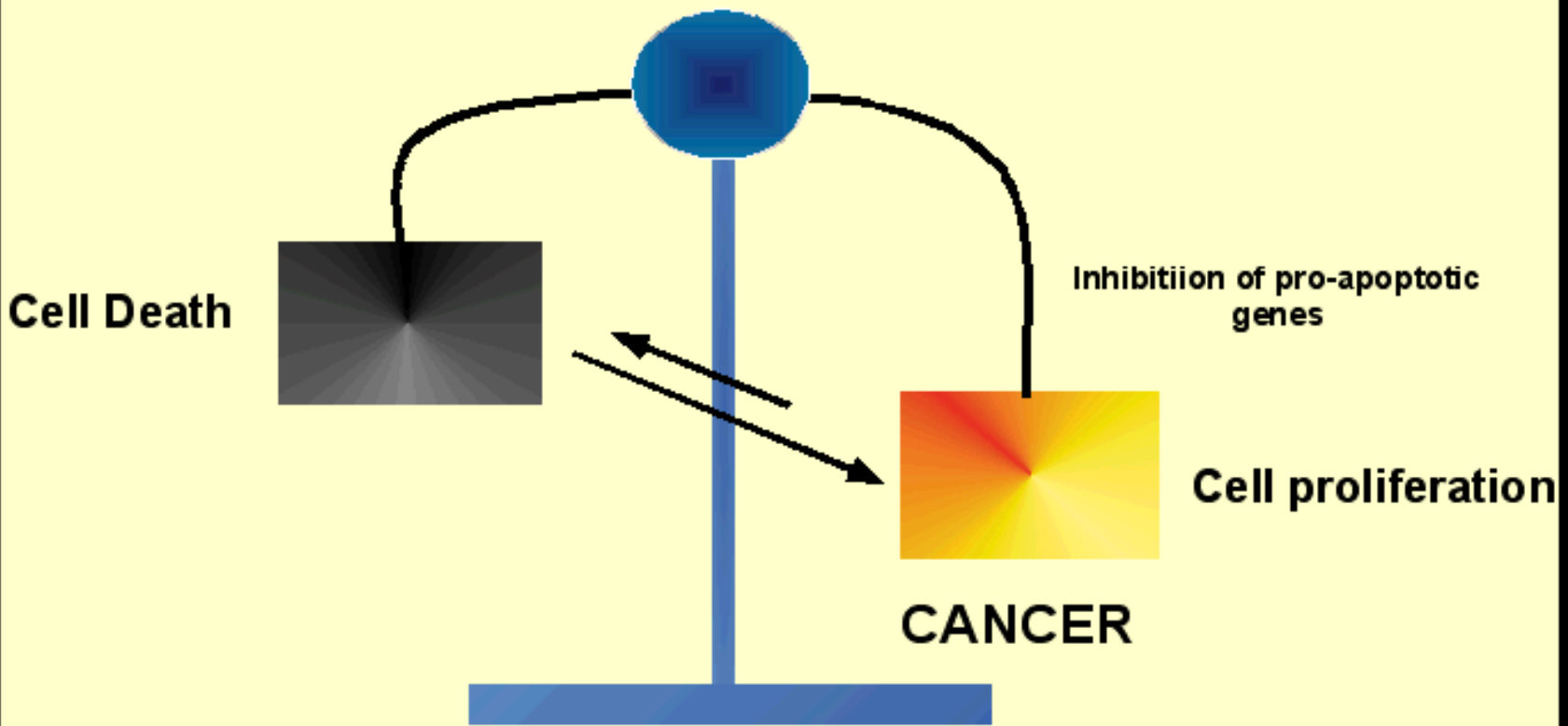
- DNA hasarı oluşmuş hücreler, sıklıkla apoptozisle kendilerini öldürürler.

- Apoptozise gidemeyen ve genetik olarak deęiřmiř hücresler, ileride kanser gelişimine neden olabilirler.

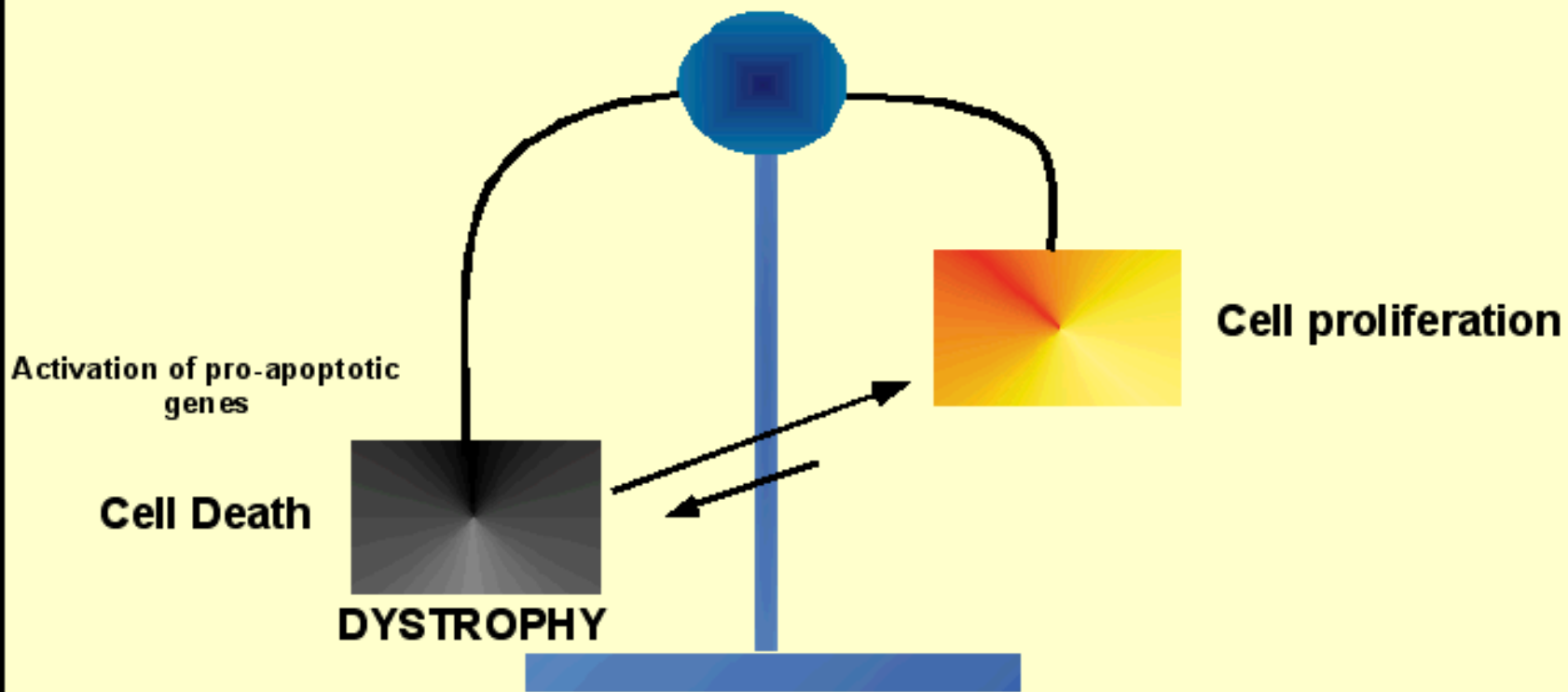
Homeostasis



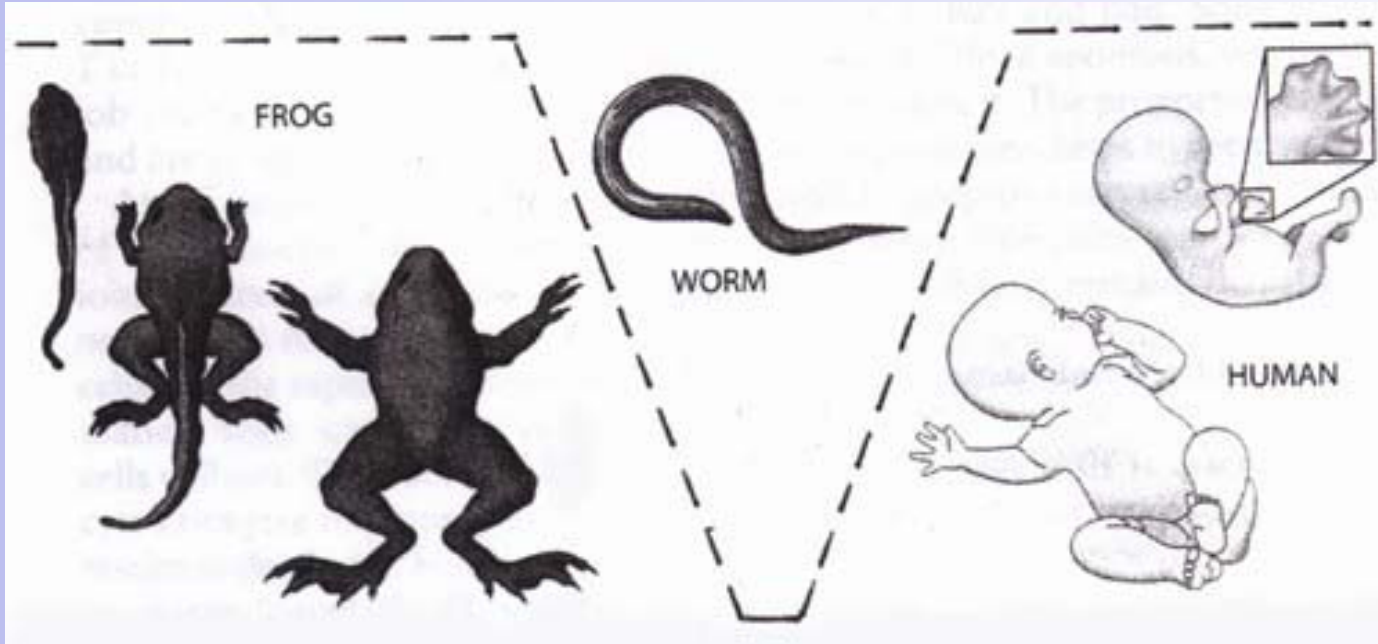
Homeostasis



Homeostasis



- Apoptozis; çeşitli hücrelerde görüldüğü gibi canlıların gelişimleri sırasında da görülür. Buna örnek olarak;
- *Caenorhabditis elegans*'in başlangıçta 1090 olan hücre sayısının 131 hücre azalması,
- Kurbağanın metamorfozu sırasında kuyruğunu kaybetmesi,





- İnsanlarda embriyonel gelişim esnasında ayak ve el parmakları arasındaki perdelerin kalkması verilebilir.

- **Nekroz?**
- **Apoptoz?**



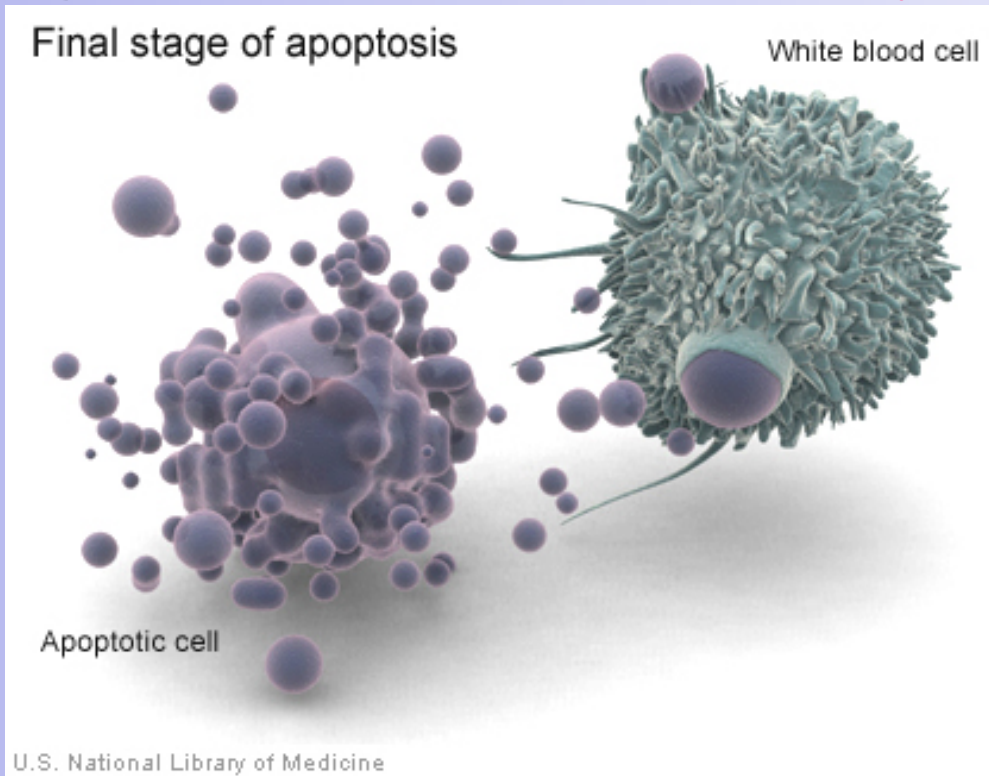
Nekroz

- Rastgele gelişen, genler tarafından kontrol edilmeyen düzensiz bir süreçtir.
- En yaygın nedeni hipoksidir.

- Apoptoz hem sağlıkta hem hastalıkta görülen bir lm Őekli olmasına rağmen, fizyolojik bir hücre lm Őekli olmayan nekroz ile çok karıŐtırılmaktadır.
- Nekrozda hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre ŐiŐerken , apoptotik hücreler tam tersine küçülür.
- ❖ Nekrozda kromatin görünümü hemen hemen normal hücredeki görüntüye benzerdir ama apoptotik hücrenin kromatini nükleus membranının çevresinde toplanır ve kondanse olur.
- ❖ Nekrotik hücrenin plazma membranı bütünlüğünü kaybeder ve hücre içinden dıŐına hücre içi materyallerinin çıkıŐı gerçekleşir. Oysa apoptotik hücre membranı intaktır.
- ❖ Nekrotik hücre sonra lizise uđrar ama apoptotik hücre küçük cisimciklere "apoptotik bodies" parçalanır.

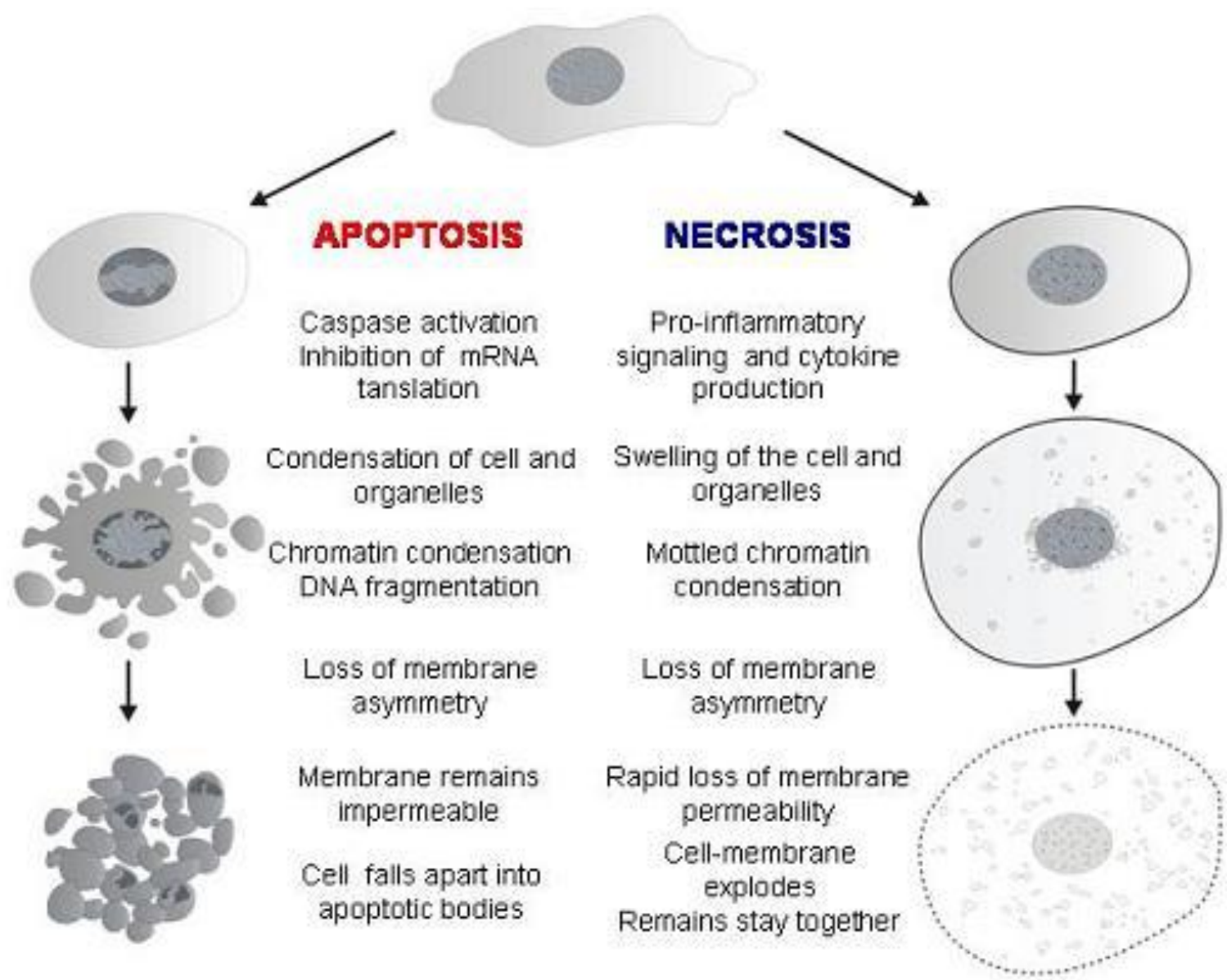
• **Nekrozisde** plazma membranının bütünlüğünün bozularak hasarlanması nedeniyle hücre içeriğinin dış ortama saliverilmesi sonucu **inflamasyon** uyarılır.


• Oysa, **apoptozisde** apoptotik hücre veya cisimcikler plazma membranları hasarlanmadan makrofajlar tarafından fagosite edildiklerinden **inflamasyon oluşmaz**.




***Fosfotidilserin:

Plazma membranının iç yüzünden dış yüzüne transloke olur ve böylece makrofajlar bu hücreyi tanır ve...



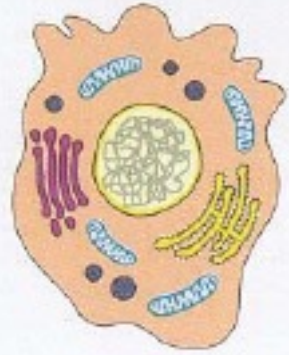


Nekrotik
hücre lizise
uđrar.

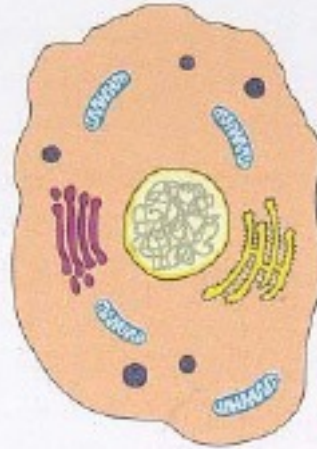


Apoptotik hücre
küçük cisimciklere
(apoptotik bodies)
parçalanır.

Necrosis



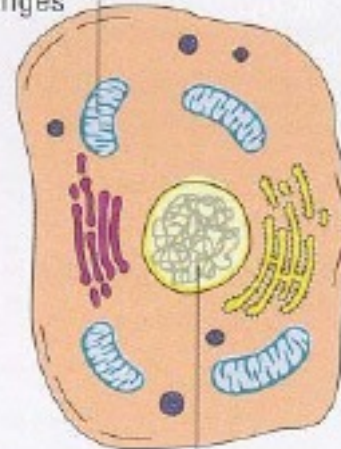
normal



reversible swelling



mitochondrial morphological changes

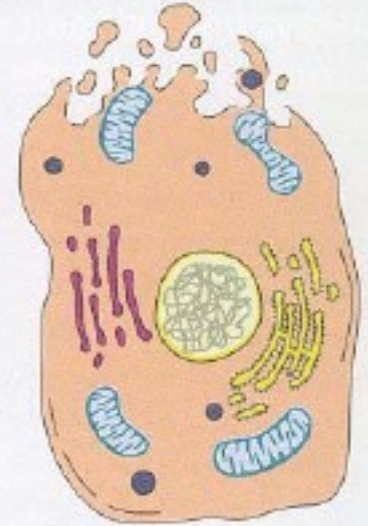


chromatin pattern conserved

irreversible swelling

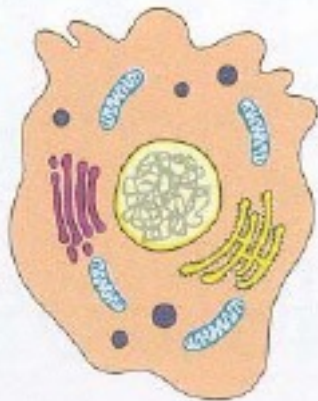


membrane breakdown



disintegration

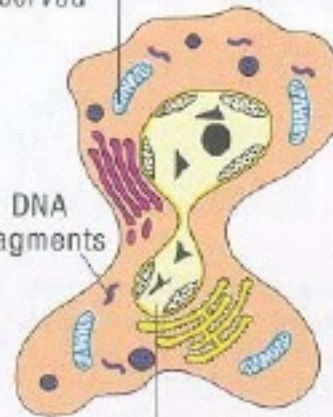
Apoptosis



normal



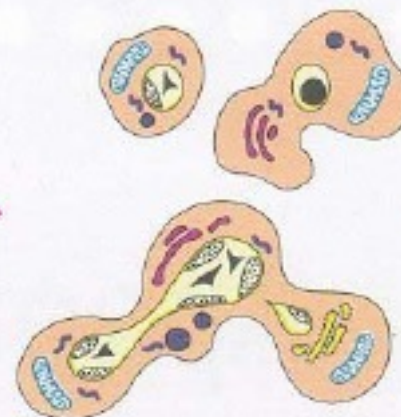
mitochondrial morphology preserved



DNA fragments

nuclear changes

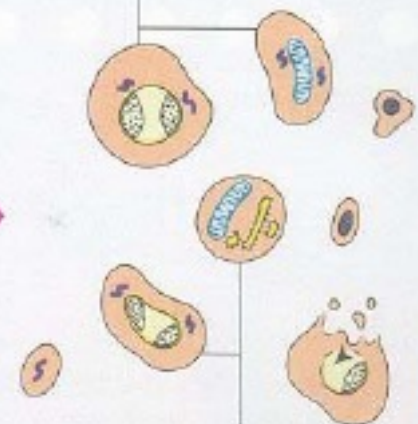
condensation (cell blebbing)



fragmentation



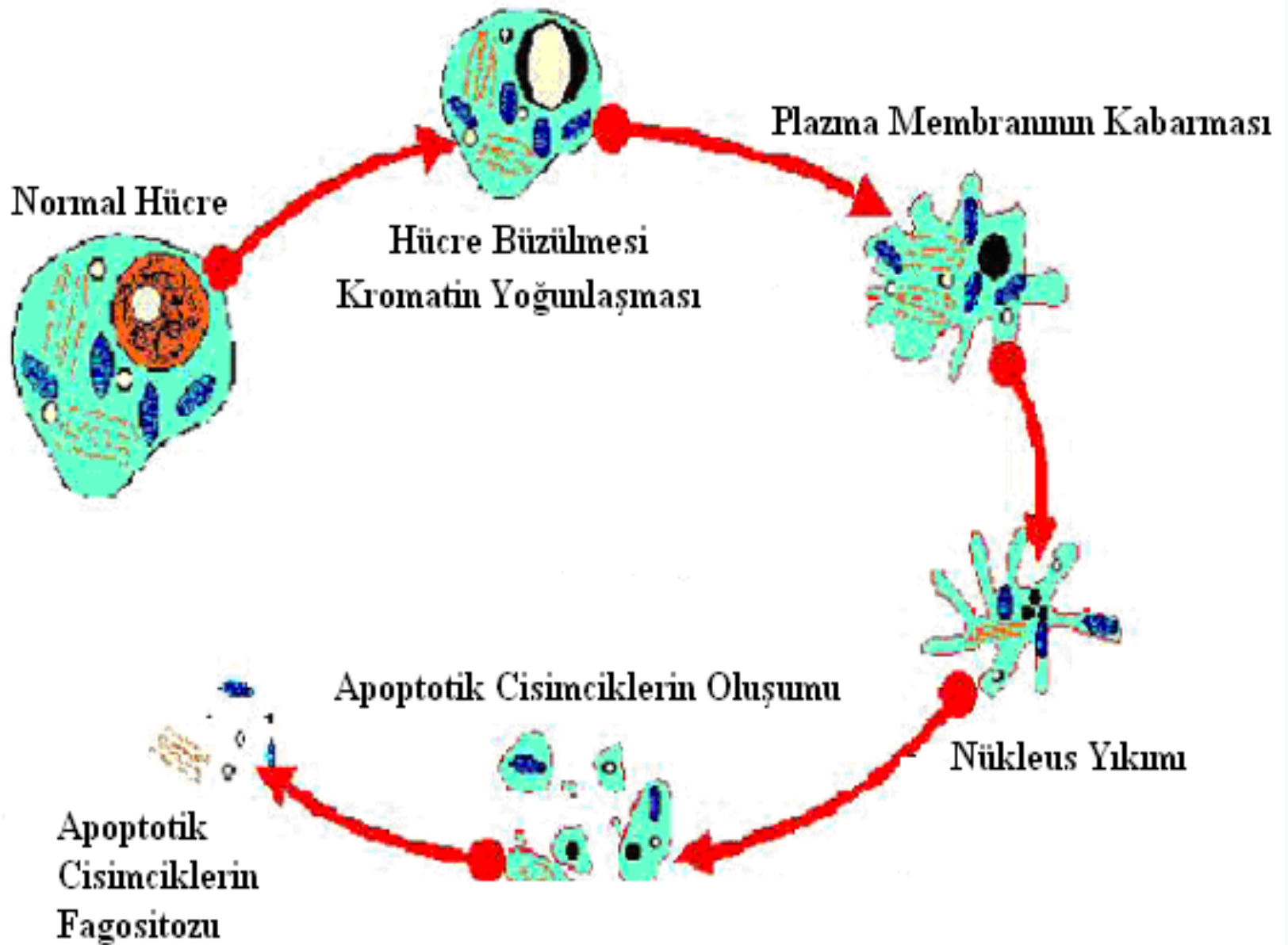
intact membranes

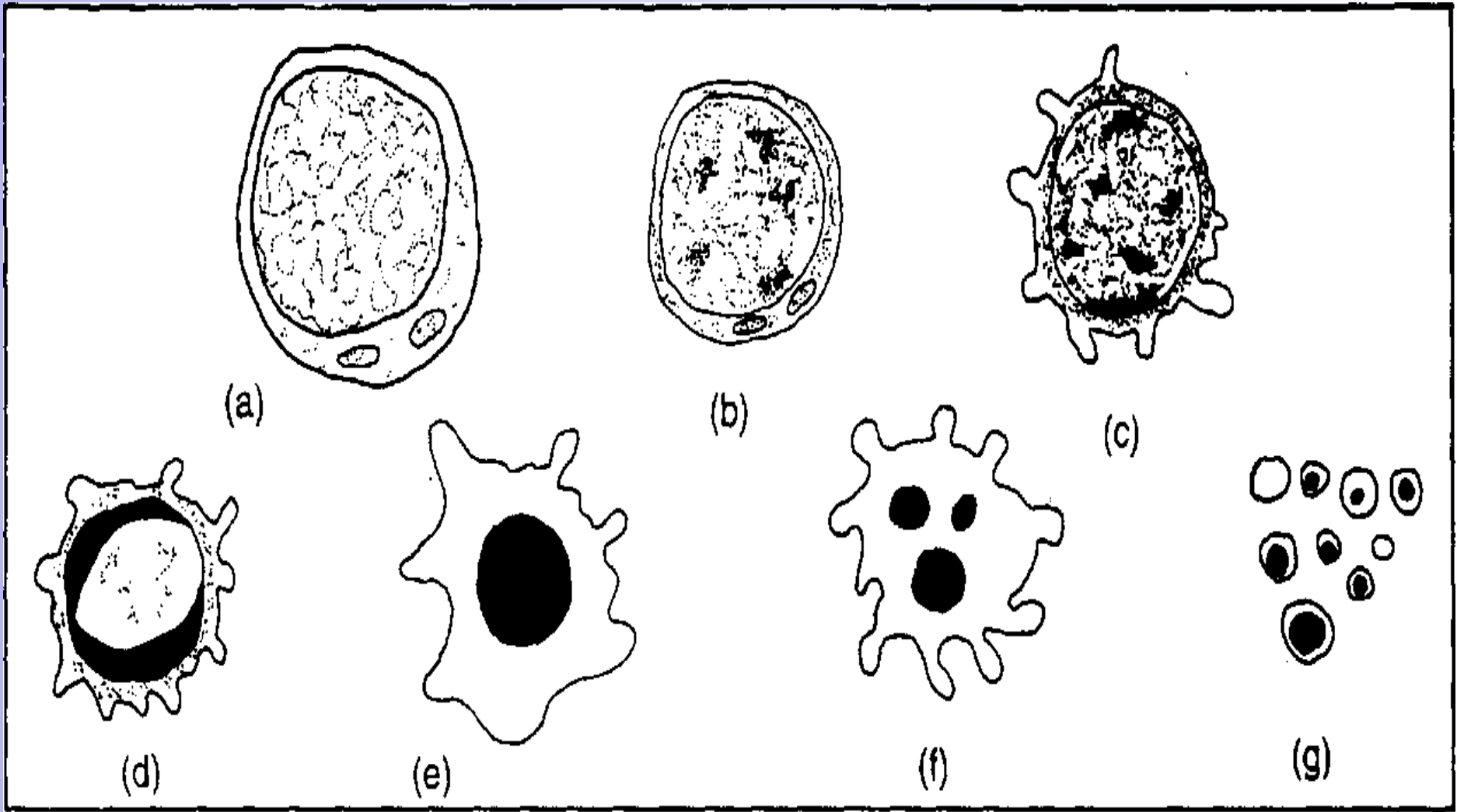


apoptotic bodies

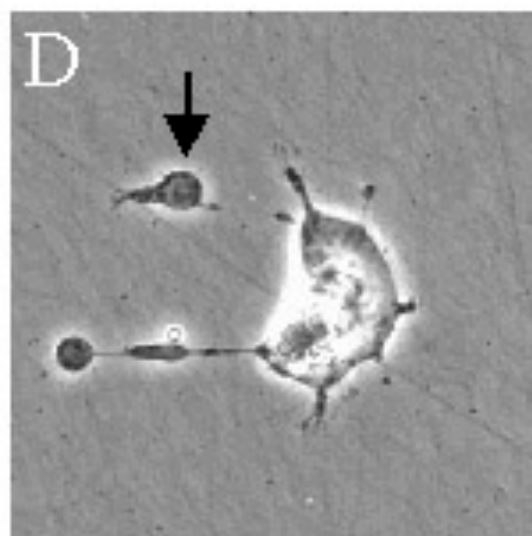
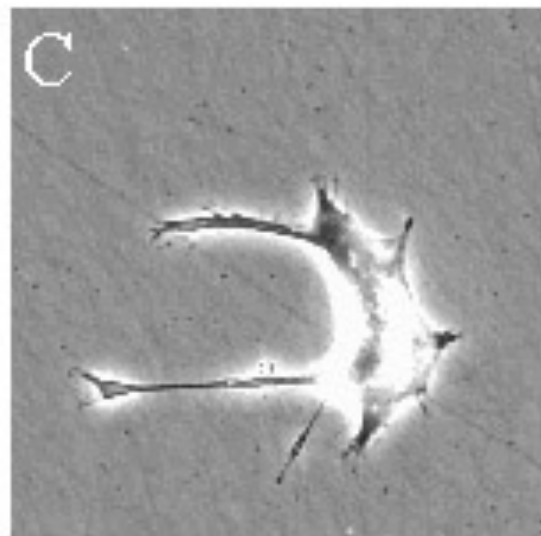
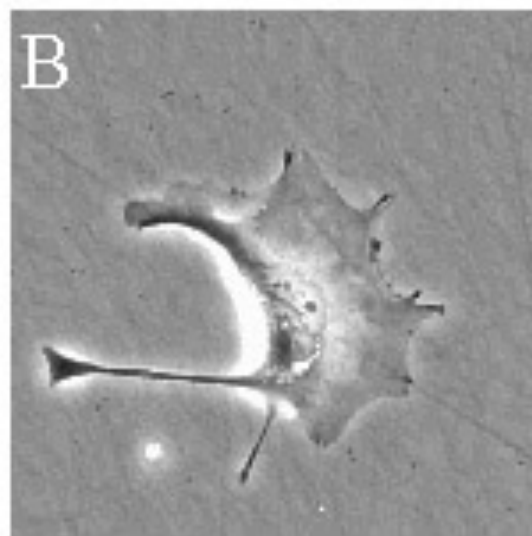
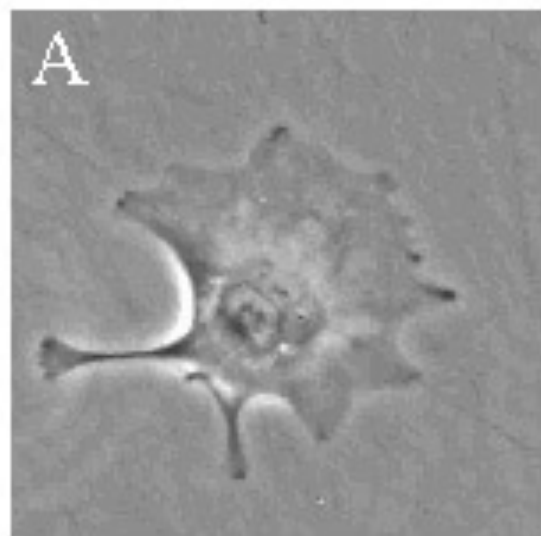
secondary necrosis

ÖZELLİK	NEKROZ	APOPTOZ
Yol açan nedenler	İskemi Hipertermi Hipoksi Litik viral enfeksiyon Toksik maddelerin yüksek konsantrasyonları Şiddetli oksidatif stress	Büyüme faktörü eksikliği Hücre yaşlanması HIV Kanser ilaçları Radyasyon Yüksek doz glukokortikoid Fas veya TNFR-1 reseptörlerinin aktivasyonu Sitotoksik T lenfositler Çok şiddetli olmayan oksidatif stres





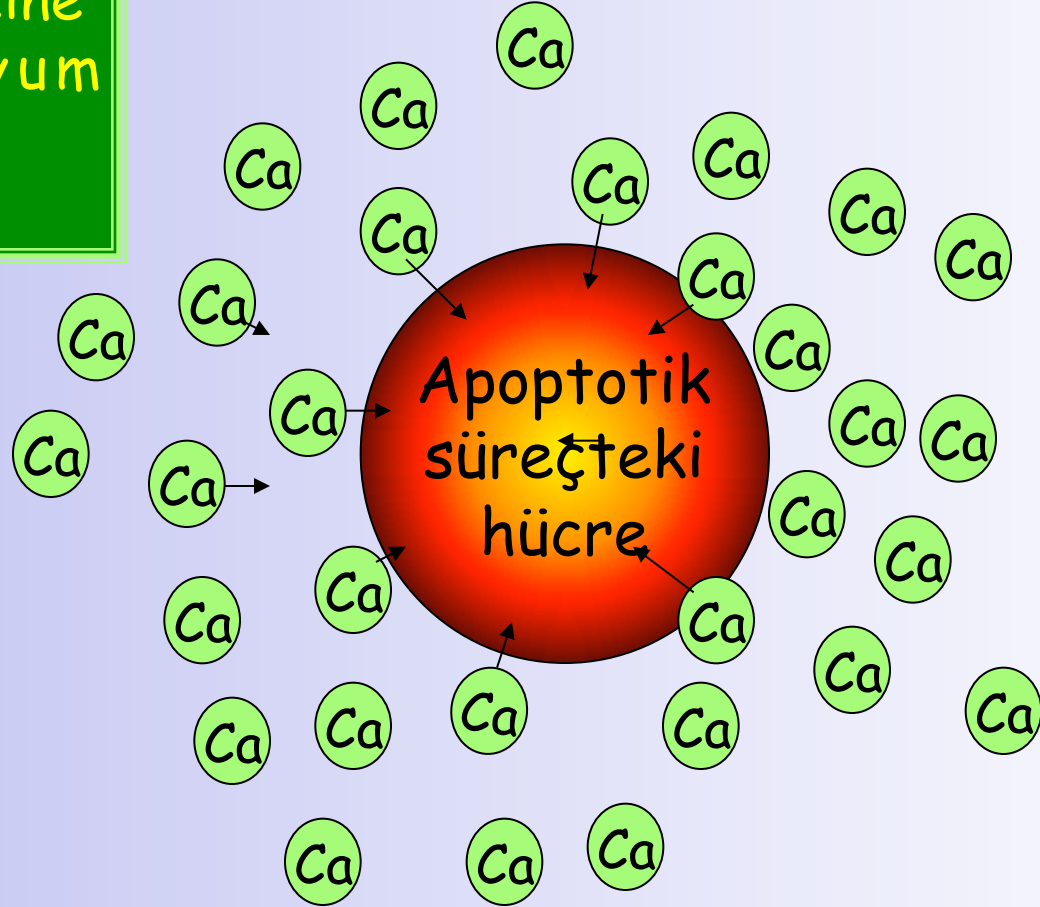
Bir lenfositteki apoptozis evreleri....



APOPTOZİSİN REGÜLASYONU

- Apoptozis çok sayıda ve çeşitte aracı molekül tarafından düzenlenir.***
- Bunlar arasında, bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır.

Apoptotik süreç boyunca, hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur.***



- **Apoptoz süreci;**
- Bu süreçte belli başlı anahtar bileşenler vardır. Bunlar;
- **P53*****
- **Bcl-2 ailesi***** proteinleri,
- **Kaspazlar***** ve
- **Apaf-1***** (Apoptotic protease activating factor-1) proteinidir.

- p53 güçlü bir apoptozis indükleyicidir.

- İnsanda apoptozun düzenlenmesi, p53*** ile başlayan ve kaspazlara kadar devam eden bir süreçtir.
- Bir tümör süpressör gen olarak çalışan p53 mutasyona uğradığı ya da bulunmadığı zaman hücre yaşamı uzar.
- Genotoksik olaylarla oluşan hücre hasarı p53'ü aktive eder. p53 protein ürünü DNA'ya doğrudan bağlanarak hasarı tanıdıktan sonra, ya G1'de hücre siklusunun durmasını uyararak tamir yapıyor ya da hasar fazlaysa apoptoza yönlendirir.***
- Ayrıca p53'ün Bax/Bax, Bax/Bcl-2, Bcl-2/Bcl-2 gruplarının oranlarını düzenlediği düşünülmektedir.

Apoptozisin İndüklenmesi

- Apoptozis önceden hazır olan hücrelerde (primer) başlatılabilir ya da bir uyarı sonucu sekonder olarak gelişir.
- Apoptozisi başlatan nedenler çeşitlidir:

Hücre dışı uyarılar

- Tumor nekroz faktörü (TNF),
- Fas/FasL,
- Virüsler,
- Koloni uyarıcı faktörler (CSF),
- Nöron büyüme faktörü (NGF),
- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
- IL-2,
- Glukokortikoidler,
- Radyasyon,
- İlaçlar,
- Çeşitli antijenler

Hücre içi uyarılar

- Büyüme faktörleri
- Onkogenler
- Tumor süpresör genler

- Hücre içi ve hücre dışı faktörlerin uyarımı sonucunda hücreyi ölüme götüren 3 farklı apoptoz mekanizmasından söz edilir;

1- Mitokondri yolu

2- TNF ve Fas ligand (ölüm reseptörleri) yolu

3- AIF (Apoptozu başlatan faktör) yolu

1- Mitokondri yolu

- Apoptozun regülasyonu **Bcl-2*****/Bax gen ailesi ile sağlanır.
- Bu ailenin 20 üyesi vardır; bunlardan bazıları apoptoz inhibitörüdür (**antiapoptotik**), bazıları ise apoptozu uyarır ve **proapoptotik** genler olarak tanımlanır.
- **Hücresinin yaşayabilirlik durumu bu ailenin proapoptotik ve antiapoptotik üyelerinin oranına bağlıdır.**
- Bcl-2/Bax gen ailesinin ürünleri, **mitokondri ve çekirdek zarlarının yanı sıra endoplazmik retikulum zarının üzerinde de yer alırlar**

Mitokondri Yolunun Uyarımı

- DNA hasarı
- Oksidanlar
- Seramid
- Büyüme faktörü eksikliği
- Radyasyon
- Kematerapötikler

Apoptozu baskılayan genler	Apoptozu uyaran genler
Bcl-2 Bcl-XL Bcl-W Mcl-1 A1 Nr-13 Ced-9	Bax Bak Bcl-xs Bad Bik Bid Bim Noxa

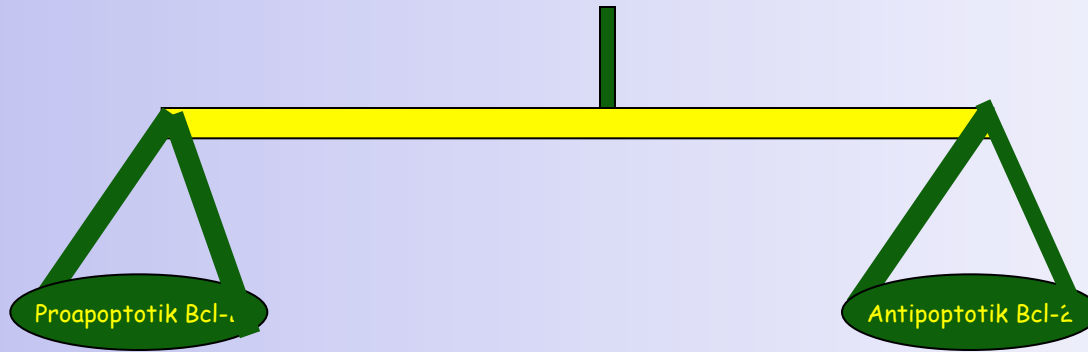
Bcl-2 ailesi

```
graph TD; A([Bcl-2 ailesi]) --> B([Apoptozisi indükleyen  
Bax, Bad, Bid, Bcl-Xs]); A --> C([Apoptozis inhibe eden  
Bcl-2, Bcl-XI]);
```

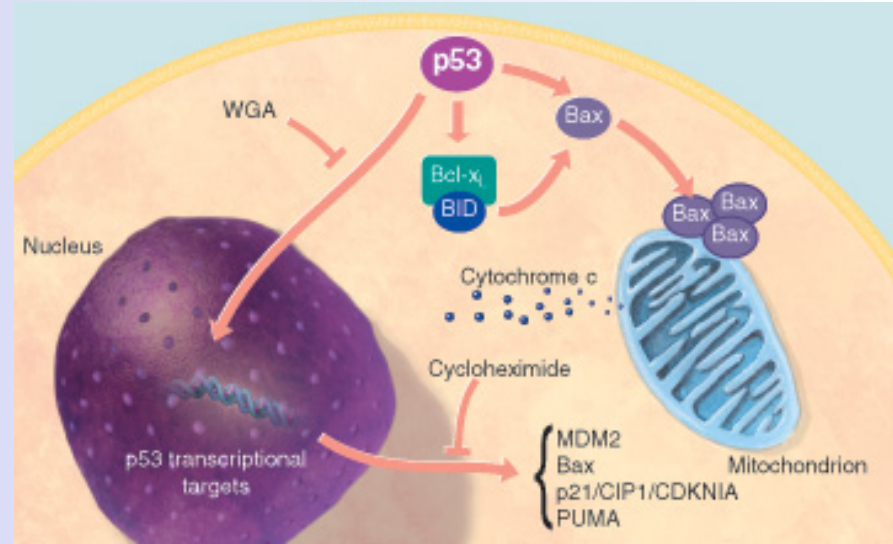
Apoptozisi indükleyen
Bax, Bad, Bid, Bcl-Xs

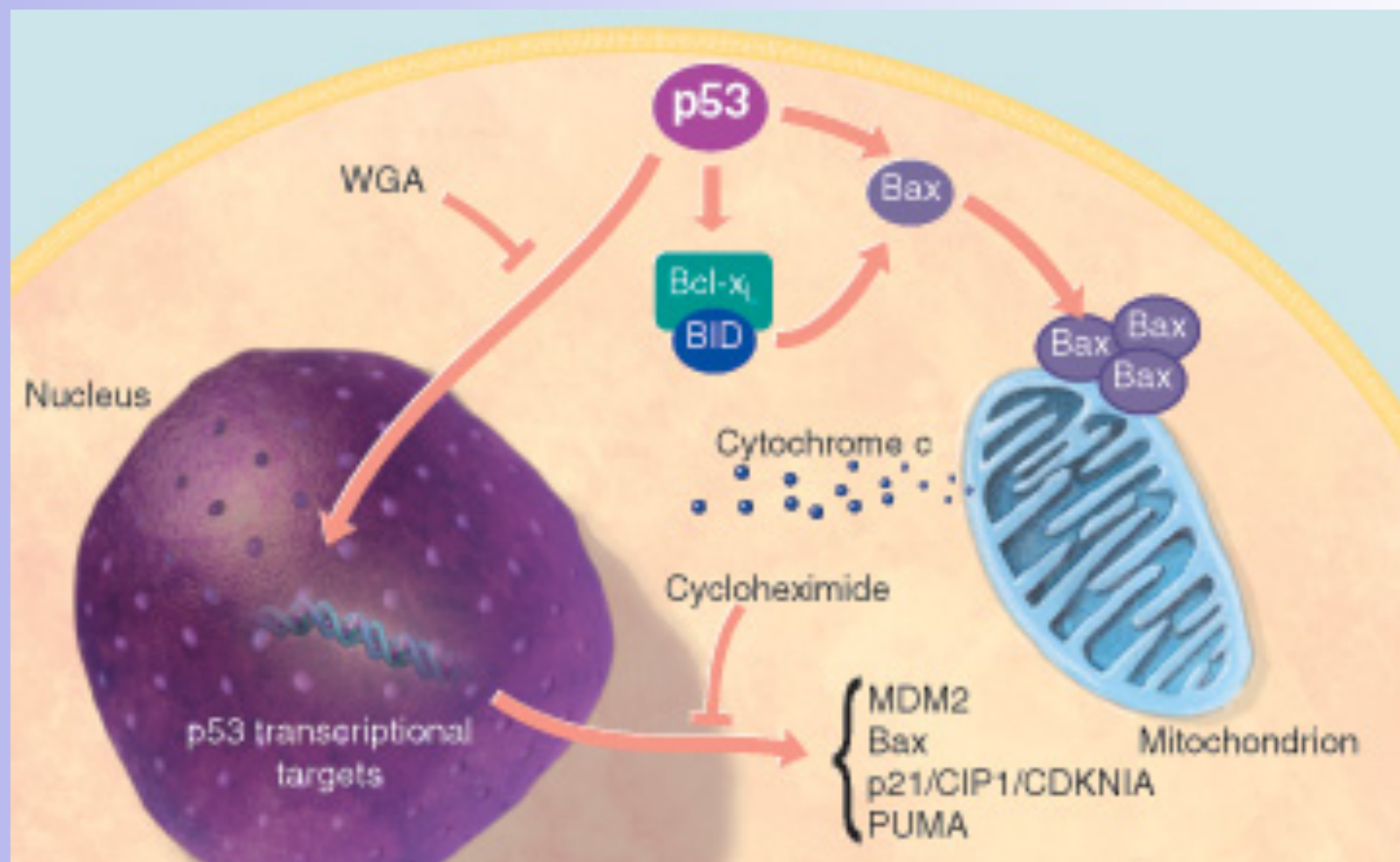
Apoptozis inhibe eden
Bcl-2, Bcl-XI

- Pro ve anti-apoptotik Bcl-2 üyelerin dengesi, yaşam ile ölüm arasındaki seçeneği belirler.



- Bcl-2 proteini, mitokondrinin sitoplazmaya dönük dış zarı üzerinde ve endoplazmik retikulumun bir bölümü olan çekirdek zarında yerleşmiştir.
- Bax proteinleri sitoplazmada da bulunur. Apoptotik sinyalin alınmasından sonra Bax proteinleri, mitokondri zarının 'permeabilite geçiş poru' na doğru yönelirler ve buraya bağlanırlar.
- Bu bağlanma seçici iyon geçirgenliğini (permeabilitesini) azaltabilir.
- Zardaki bu değişiklikler nedeniyle **sitokrom c** ve **AIF** (Apoptosis Inducing Factor) gibi mitokondri zarı içinde yer alan faktörler sitoplazmaya geçerler.

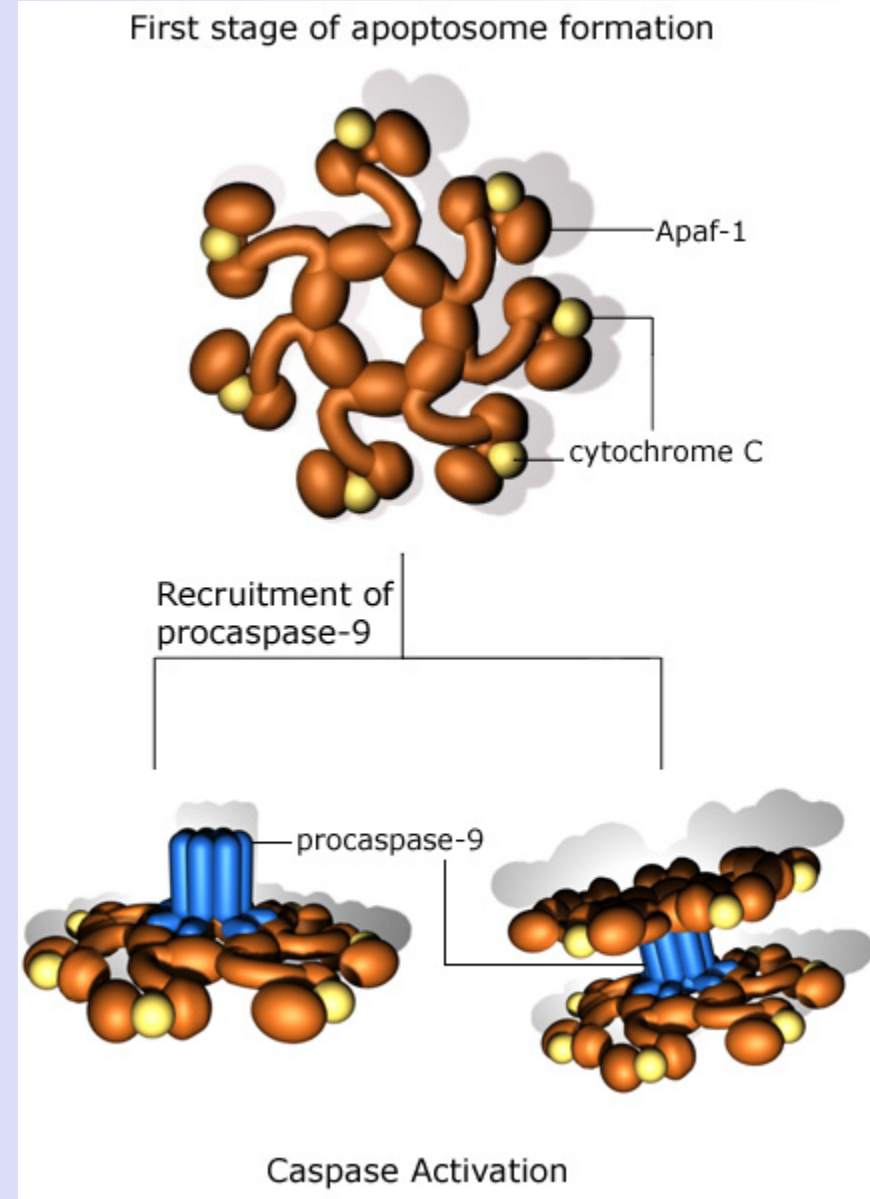




- Normal şartlar altında apoptozun başlamasında tetikleyici bir molekül olan Apaf-1**, Bcl2 ile bağlı durumda bulunduğu için apoptoz baskılanmış durumdadır.

- Hücre içi faktörlerin uyarımı sonucu, Sitokrom c bir sitoplazma proteini olan Apaf-1'e bağlanması prokaspaz-9***'u aktive eder ve oluşan bu kompleks 'apoptosom' olarak isimlendirilir. (Apaf-1 aynı zamanda ATP'ye de bağlanır.)

- Prokaspaz-9'un aktivasyonu, bir seri kaspaz aktivasyonunu başlatır.



- Kaspazlar apoptozda rol oynayan proteazlardır.
- İlk sentezlendiklerinde inaktif prokaspaz olarak bulunurlar.
- Prokaspaz inaktif form apoptozun uyarılmasından sonra kesilerek aktif kaspaz formuna dönüşür.
- Memelilerde en az 14 kaspaz vardır

Kaspazların sınıflandırılması:

- Kaspaz-1 (ICE)
- Kaspaz-2 (ICH-1, Nedd-2)
- Kaspaz-3 (CPP32, Apopain, Yama)
- Kaspaz-4 (ICH-2, TX, ICErelII)
- Kaspaz-5 (ICErelIII, TY)
- Kaspaz-6 (Mch2)
- Kaspaz-7 (ICE-LAP3, Mch3, CMH-1)
- Kaspaz-8 (FLICE, Mch5, MACH)
- Kaspaz-9 (Mch6, ICE-LAP6)
- Kaspaz-10 (Mch4)
- Kaspaz-11 (ICH-3)
- Kaspaz-12 (ER stres mekanizmasında)
- Kaspaz-13 (ERICE)
- Kaspaz-14 (MICE)

Kaspazlar

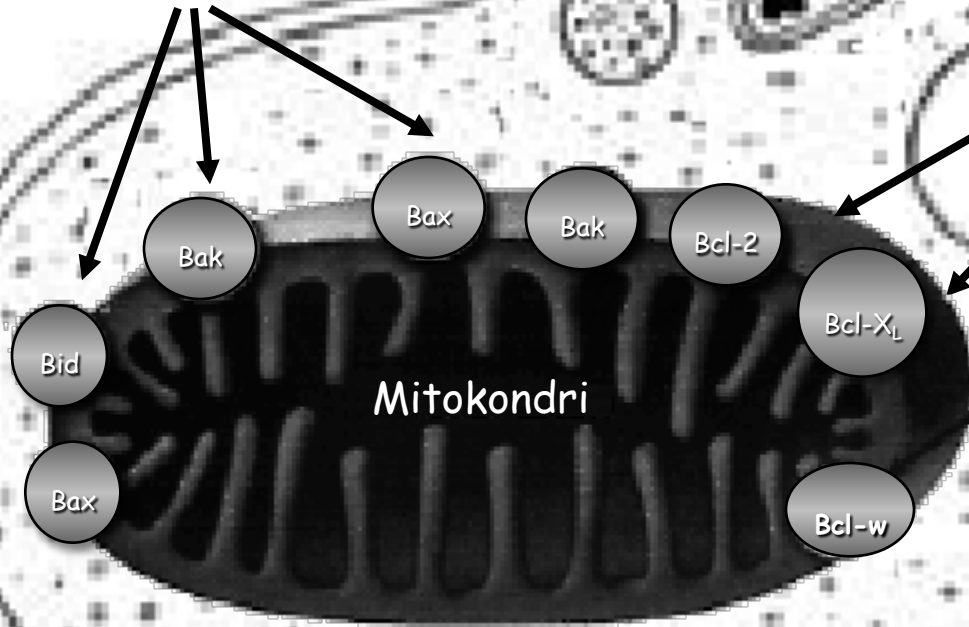
```
graph TD; A([Kaspazlar]) --> B[Başlatıcı kaspazlar  
(2, 8, 9, 10)]; A --> C[Sonlandırıcı kaspazlar  
(3, 6, 7)];
```

Başlatıcı kaspazlar
(2, 8, 9, 10)

Sonlandırıcı kaspazlar
(3, 6, 7)

Proapoptotik faktörler

Antiapoptotik faktörler

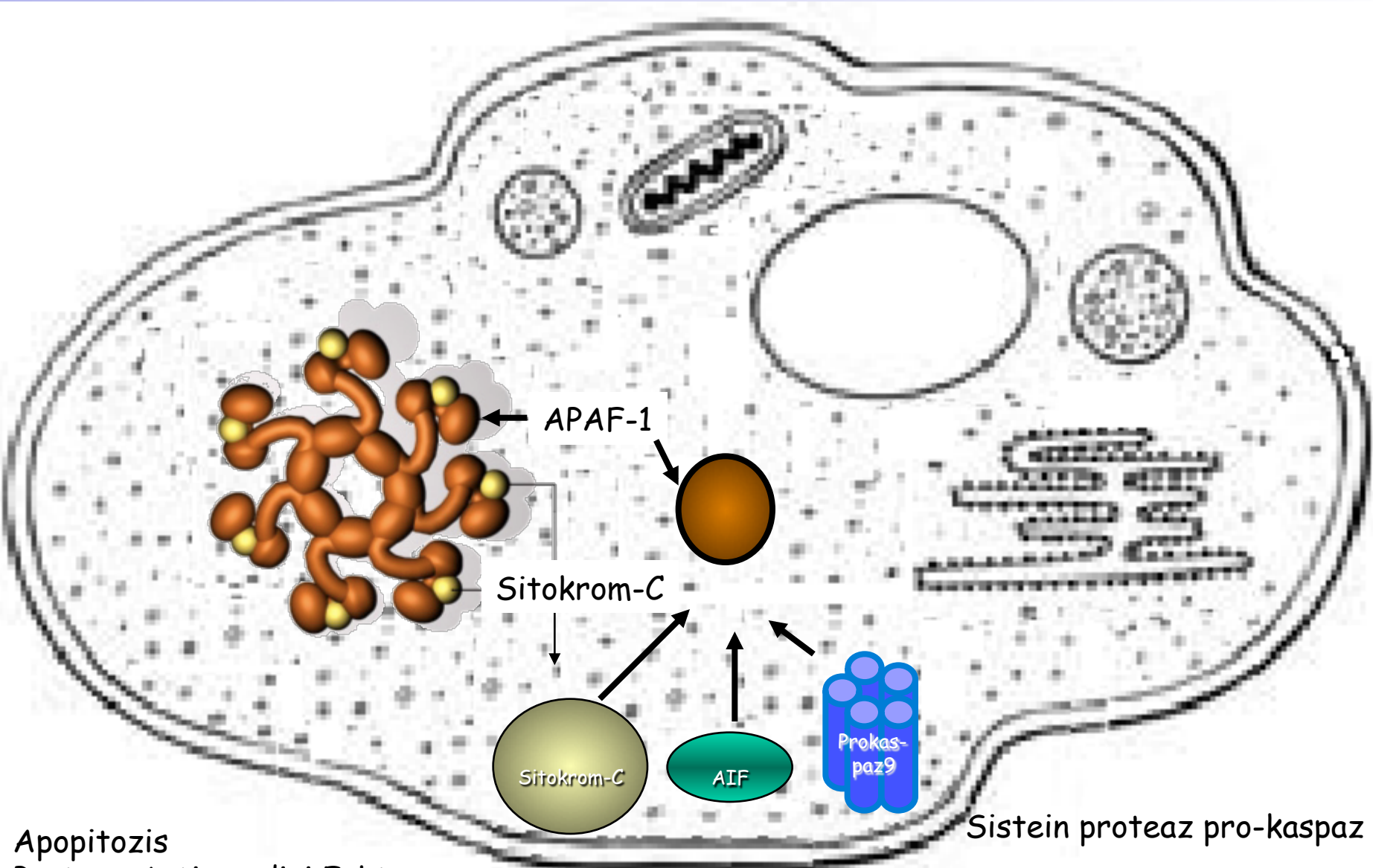


Sitokrom-C

AIF*

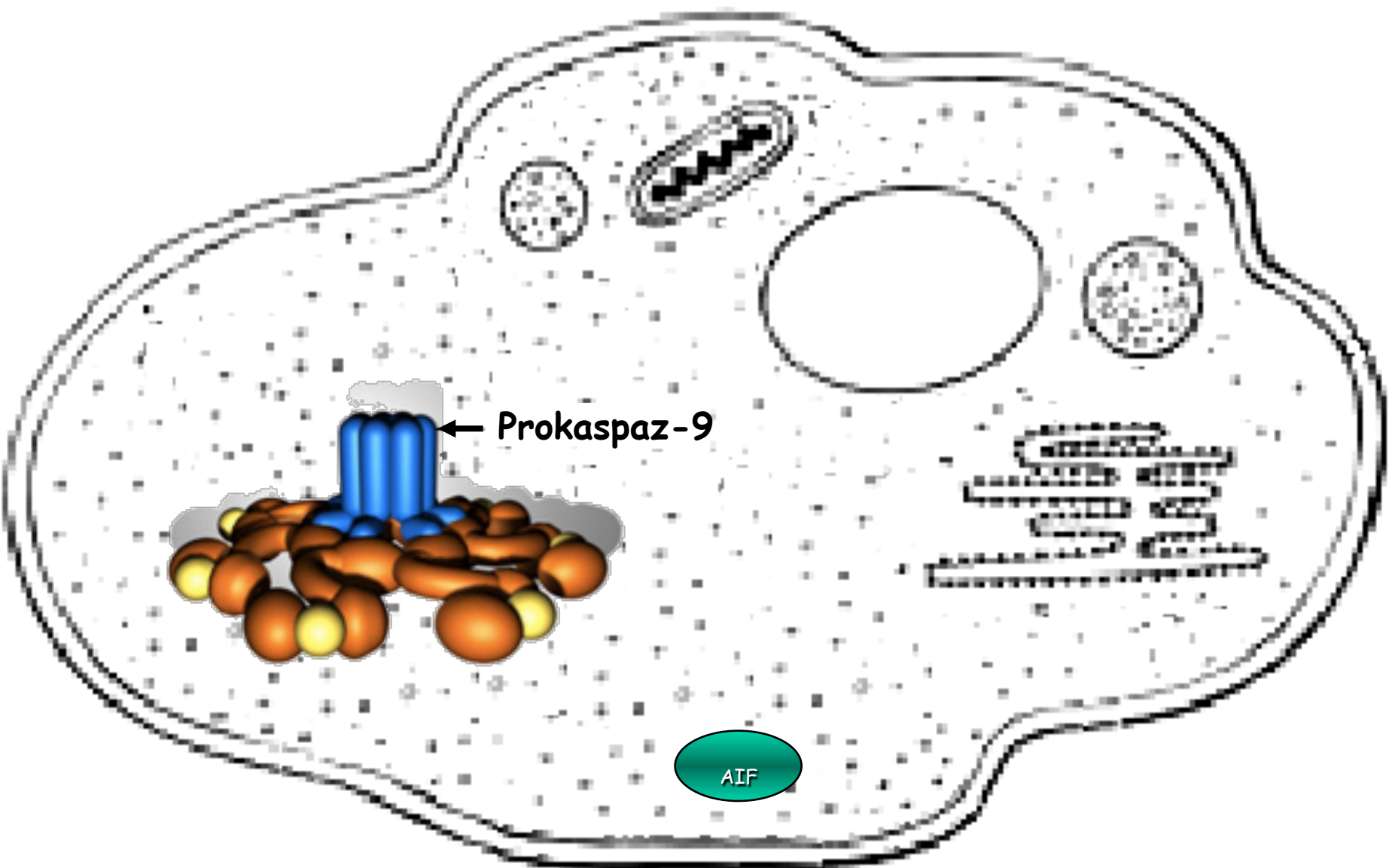
Prokas-paz9

*Apoptoz indükleyen faktör



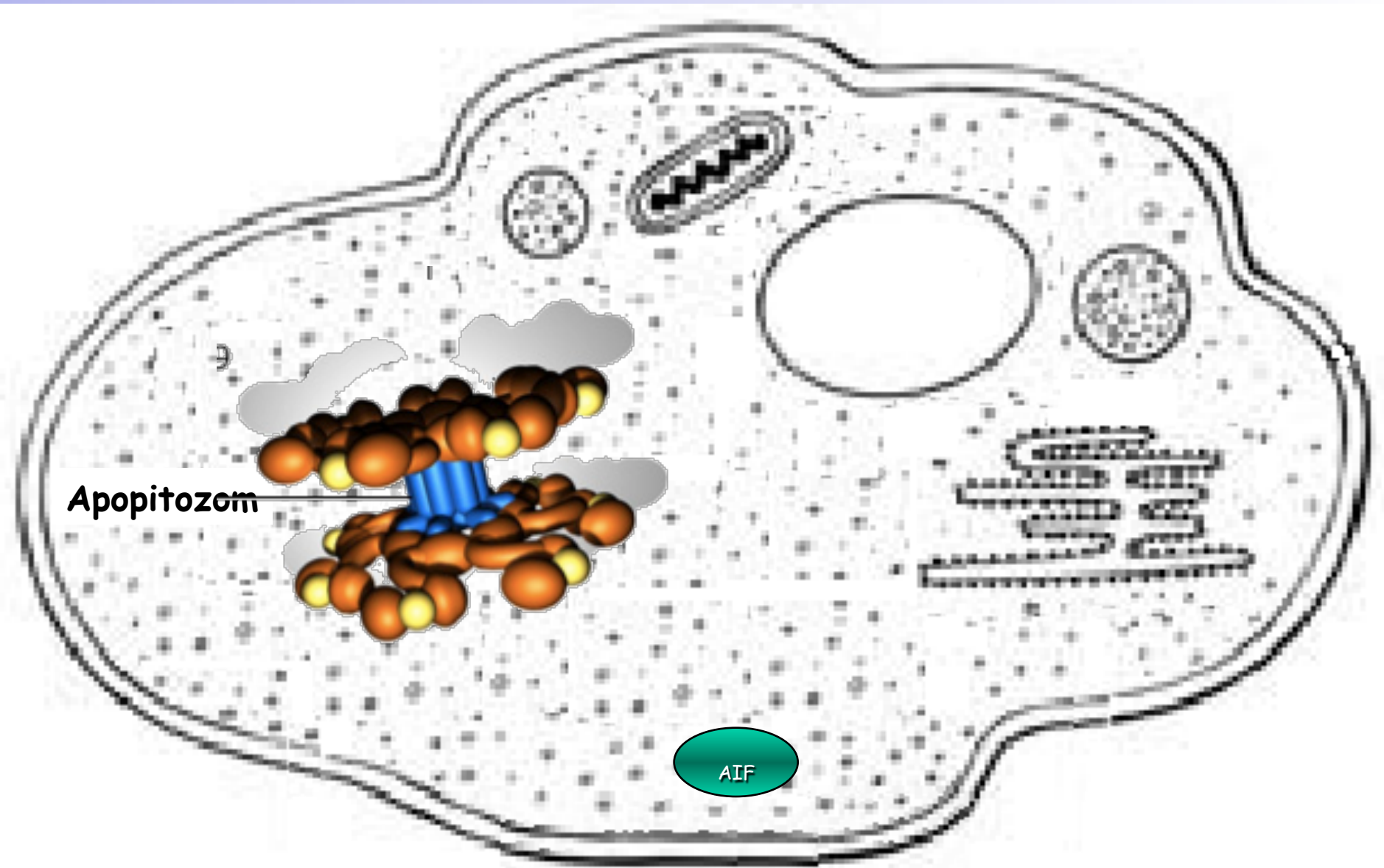
Apopitozis
Proteaz Active edici Faktör

Sistein proteaz pro-kaspaz



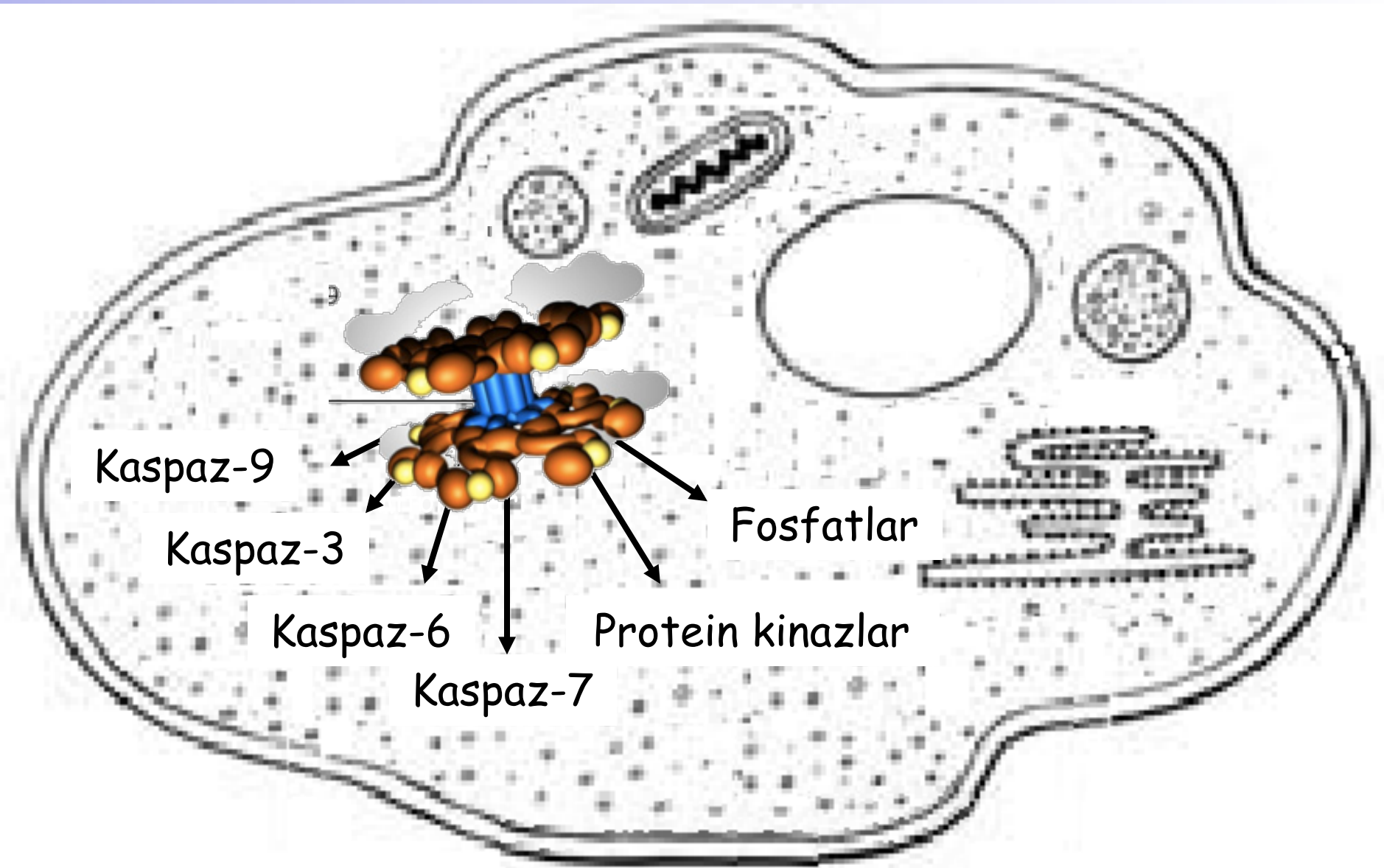
Prokaspaz-9

AIF



Apoptozom

AIF



Kaspaz-9

Kaspaz-3

Kaspaz-6

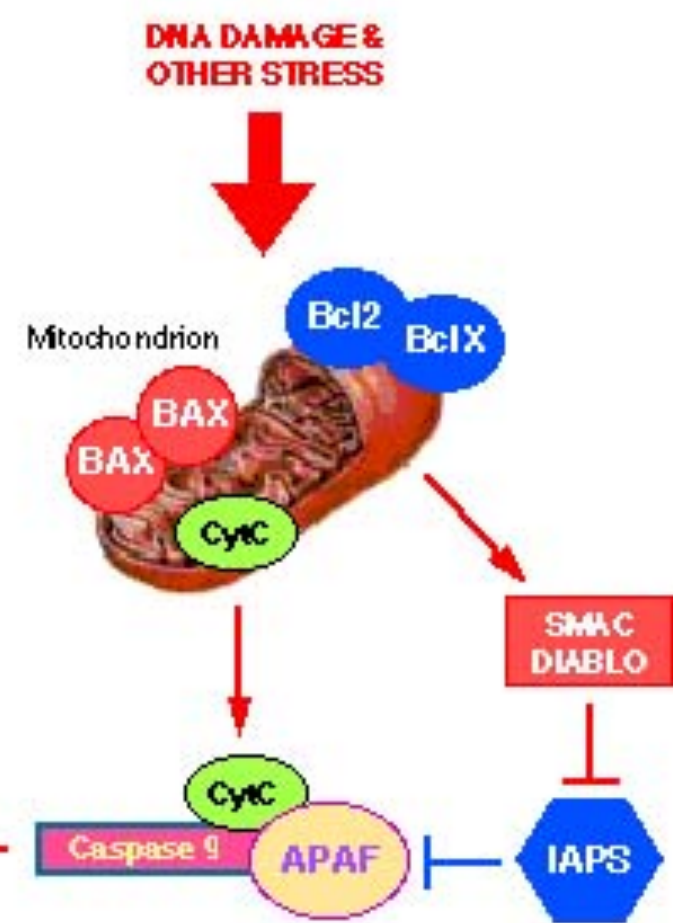
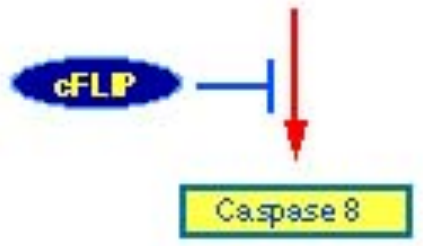
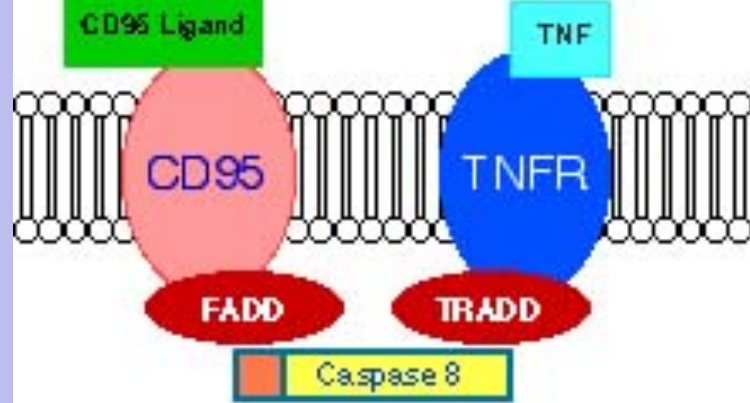
Kaspaz-7

Fosfatlar

Protein kinazlar

2- TNF ve Fas ligand (ölüm reseptörleri) yolu

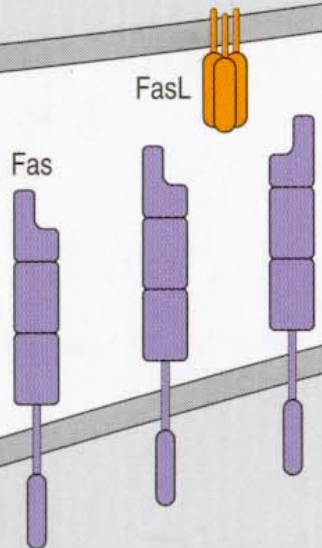
- Fas ve TNF alfa reseptörleri hücre zarında bulunurlar ve uygun ligandlar ile bağlandıklarında normal şartlarda inaktif konumda olan prokaspaz 8'i aktifleştirerek kaspazların aktivasyonunu başlatarak, hücreyi ölüme götürürler.
- Bu yol daha çok immün cevap reaksiyonlarında ve infeksiyonlarda kullanılan bir yoldur.



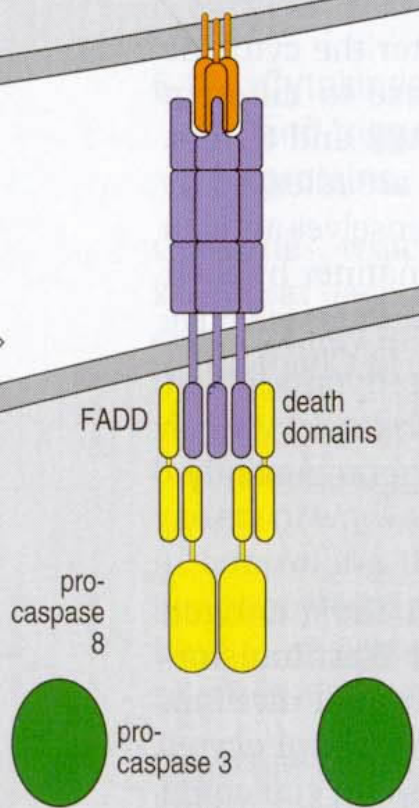
EXECUTION PHASE

Chromatin condensation
 DNA Fragmentation
 Protein Cleavage
 Membrane permeability

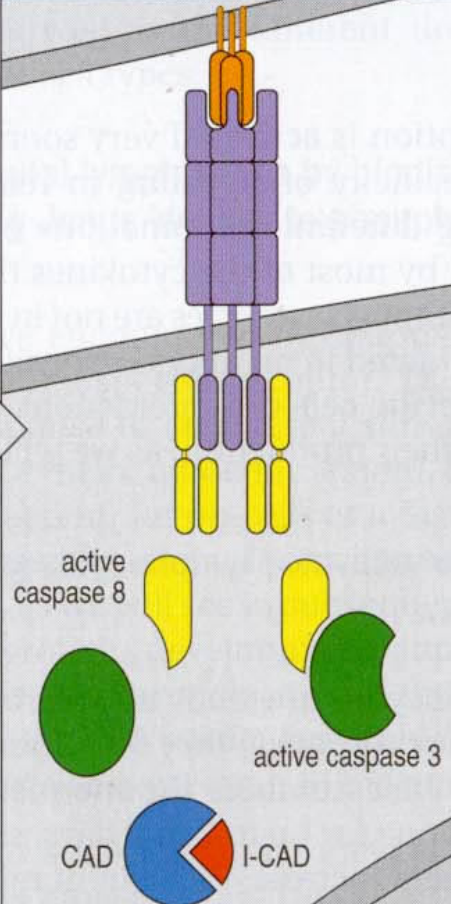
Fas ligand (FasL) is a trimeric molecule.
Fas is a monomer



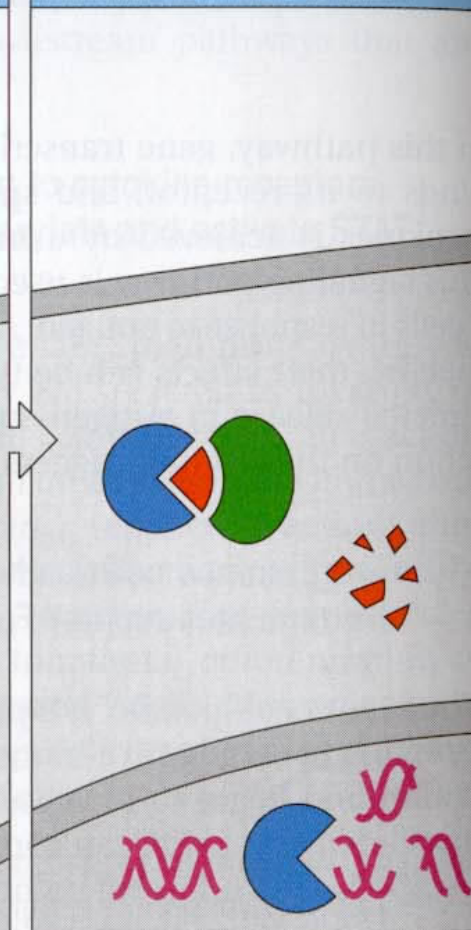
Binding of FasL causes trimerization of Fas, which then binds death domain-containing adaptor proteins



The adaptor proteins recruit and activate caspase 8, which cleaves caspase 3



Activated caspase 3 cleaves I-CAD, the inhibitor of CAD, which is released to enter the nucleus and cleave DNA



Apoptozis

```
graph TD; A([Apoptozis]) --> B[Kaspaz-bağımlı apoptozis]; A --> C[Kaspaz-bağımsız apoptozis];
```

Kaspaz-bağımlı
apoptozis

Kaspaz-bağımsız
apoptozis

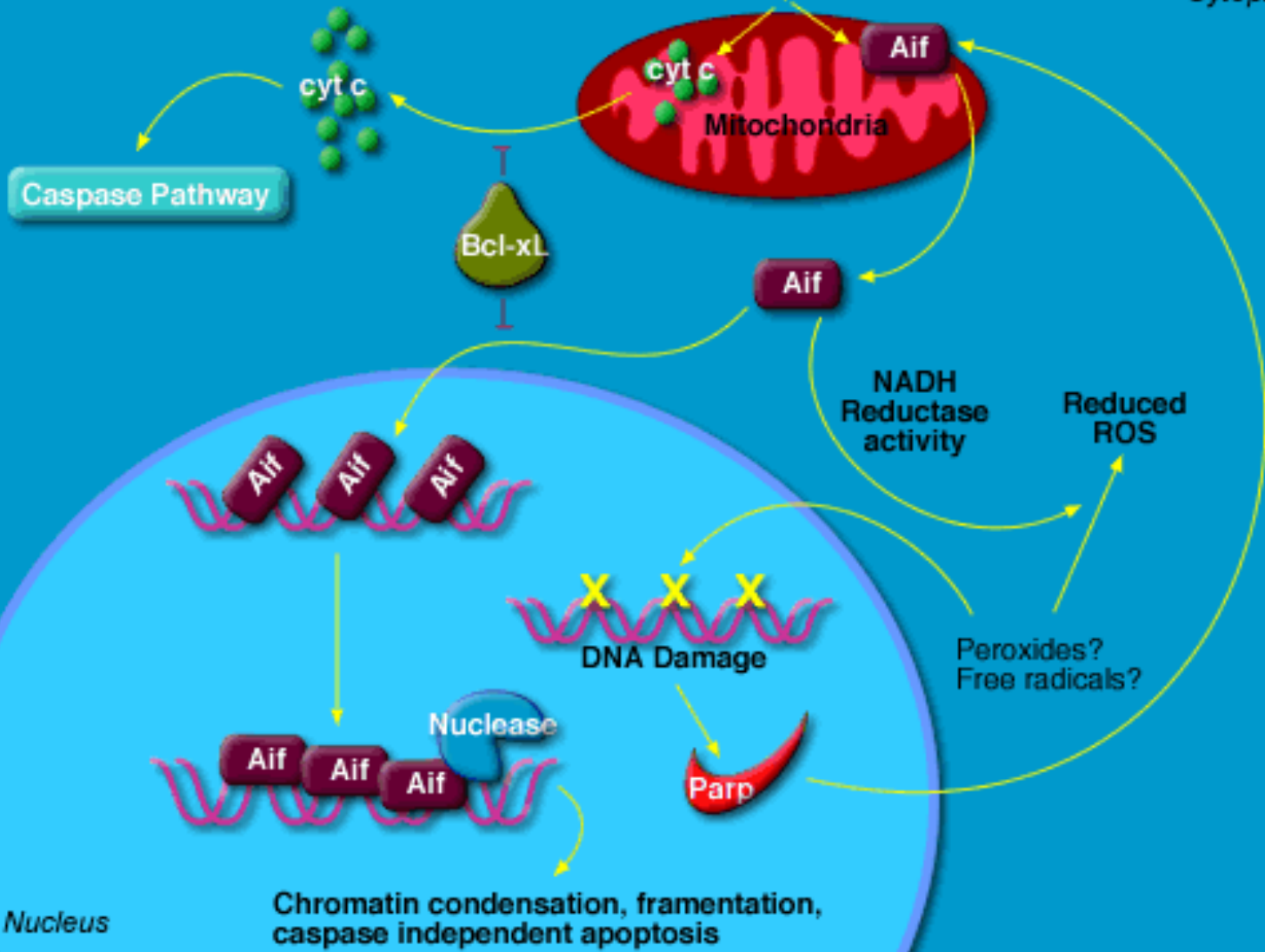
3- Apoptoz İndükleyici Faktör (AIF) yolu

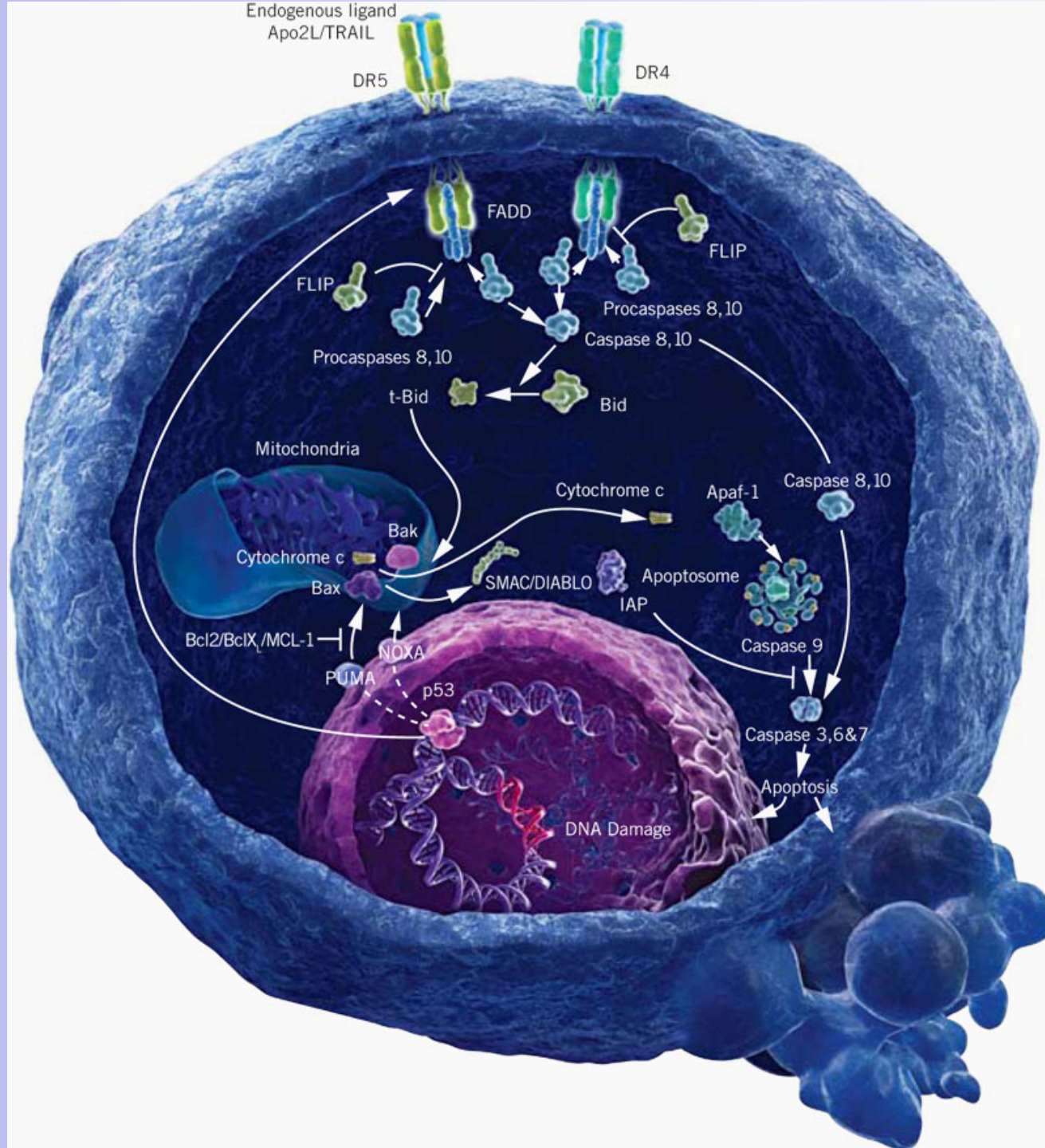
- AIF yolu aşırı stres koşullarına maruz kalan hücrelerin kaspaz bağımlı diğer 2 apoptoz mekanizmasından farklı olarak kaspaz yoluna alternatif biçimde AIF yolunu kullandığı bir apoptoz türüdür.
- Normal koşullarda mitokondri zarları arasındaki ara bölgede yer alan AIF proteini, hücrenin ölmesi gerektiğini belirten bir sinyal ile sitokrom-c ile mitokondriden dışarı çıkararak çekirdekte DNA'ya bağlanır.
- DNA'ya bağlanınca nükleaz aktivitesine yol açarak DNA fragmentasyonunu uyardı.

Apoptosis Signal

Extracellular

Cytoplasm







Ölmek

ya da

Ölmemek

işte bütün mesele...