



Apoptoziste Mitokondrinin Rolü

Gülhan ATAGÜN¹

Zafer EREN²

İrem GÜRKANLI³

¹Ondokuz Mayıs University Faculty of Arts and Science, Kurupelit Campus Ondokuz Mayıs University, Samsun, TURKEY

²Ondokuz Mayıs University Faculty of Arts and Science, Kurupelit Campus Ondokuz Mayıs University, Samsun, TURKEY

³Ondokuz Mayıs University Faculty of Arts and Science, Kurupelit Campus Ondokuz Mayıs University, Samsun, TURKEY

*Sorumlu Yazar

e-posta: zeren@omu.edu.tr

Geliş Tarihi : 14 Mayıs 2011

Kabul Tarihi : 03 Ağustos 2011

Özet

Apoptozis, bir yüzyıldan fazladır gözlenen ve çalışılan hücre ölüm tipidir. “Programlı hücre ölümü” olarak apoptozis prosesi 1964 yılında tanımlanmıştır. Yunanca “ağaçtan düşen yaprak veya çiçekten ayrılan petal” anlamına gelen apoptozis terimi ilk defa 1972 yılında Kerr ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Son 36 yıl boyunca bu hücre ölüm tipi oldukça geniş bir şekilde araştırılmıştır ve bu hücre intiharının altında yatan moleküler mekanizmalar açıklanmıştır. Ayrıca geçen birkaç yıl süresince hücre ölümünde mitokondrinin rolünün anlaşılmasında da bir artış olmuştur.

Apoptozisin mitokondriyal metabolik yolu, Bcl-2 familya üyeleri tarafından düzenlenir. Bu familya, Bcl-2 homolog alanlar olarak bilinen 4 korunmuş bölgeyi paylaşan pro-apoptotik ve antiapoptotik proteinlerden oluşur. Bcl-2 and Bcl-X_L gibi antiapoptotik üyeler, proapoptotik Bcl-2 proteinlerin fonksiyonlarını inhibe ederek hücre yaşamını destekler. Antiapoptotik Bcl-2 proteinlerin pek çok farklı apoptotik uyarıdan hücreleri koruduğu ve hücre yaşamı için önemli olduğu rapor edilmiştir.

Mitokondri; membranlar arası alan holocitokrom c, belirli prokaspazlar, endonükleaz G, HtrA2/Omi, Smac/Diablo ve apoptozis-uyarıcı faktörü içerir. Dış membranın permeabilizasyonu, bu moleküllerin sitoplazmaya salınması ile sonuçlanır. Sitokrom c'nin salınması, apoptozisin mitokondriyal metabolik yolunda önemli basamaklardan biridir. Sitokrom c'nin salınması, apoptozisi yöneten cellat kaspazları aktive eden apoptozom oluşumunu destekler. Apoptozom komponentleri; sitokrom c, bir adaptör molekül Apaf-1 ve prokaspaz 9'dur. ATP ve dATP varlığında sitokrom c'nin Apaf-1'e bağlanması prokaspaz-9'un aktivasyonuna yol açar. Aktif kaspaz-9 daha sonra apoptozisi gerçekleştiren cellat kaspazları aktive eder. Endonükleaz G ve apoptozis-uyarıcı faktör apoptozis sırasında mitokondriden çekirdeğe yerleşir ve kaspazlardan bağımsız DNA fragmentasyonuna neden olur. Smac/Diablo ve HtrA2/Omi ise kaspazlara bağlanarak ve apoptozis protein inhibitörlerini inhibe ederek apoptozisin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar.

Anahtar Kelime: Apoptozis, Apaf-1, kaspaz, mitokondri, sitokrom c

Role of Mitochondria in Apoptosis

Abstract

Apoptosis is the cell death type monitored and studied for more than one century. Apoptosis process was defined as ‘programmed cell death’ in 1964. The term apoptosis that means ‘a leaf falls from the tree or petal leaves the flower’ in Greek was first defined by Kerr et al. in 1972. This cell death type has been investigated widely during the last 36 years and molecular mechanisms underlying the self destruction of the cells were explained. Additionally, an increase occurred in understanding the role of mitochondria in cell death in the last few years.

Mitochondrial metabolic pathway of apoptosis is regulated by Bcl-2 family members. This family is consisted of pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins sharing 4 protected areas known as Bcl-2 homolog areas. Anti-apoptotic members as Bcl-2 and Bcl-X_L support cell living by inhibiting the functions of pro-apoptotic Bcl-2 proteins. Anti-apoptotic Bcl-2 proteins have been reported to protect the cells from various apoptotic stimulus and to be important for cell living.

Mitochondria includes the intermembranous area holocytochrome c, certain procaspases, endonuclease G, HtrA2/Omi, Smac/Diablo and apoptosis- stimulating factor. Permeabilization of the outer membrane is resulted in release of these molecules into cytoplasm. Release of cytochrome c is one of the important steps in the mitochondrial metabolic pathway of apoptosis. Release of cytochrome c supports the occurrence of apoptosis activating killer caspases managing apoptosis. Components of apoptosis are cytochrome c, an adaptor molecule Apaf-1 and procaspase 9. Binding cytochrome c to Apaf-1 in the presence of ATP and dATP results in activation of procaspase 9. Thereafter, activated procaspase 9 activates killer caspases achieving apoptosis. Endonuclease G and apoptosis-stimulating factor settle in nucleus from mitochondria and cause caspase-independent DNA fragmentation. Smac/Diablo and HtrA2/Omi play critical roles in regulation of apoptosis by binding caspases and inhibiting apoptosis protein inhibitors.

Key Words: Apoptosis, Apaf-1, caspase, mitochondria, cytochrome c

Mitokondri ve Apoptozis

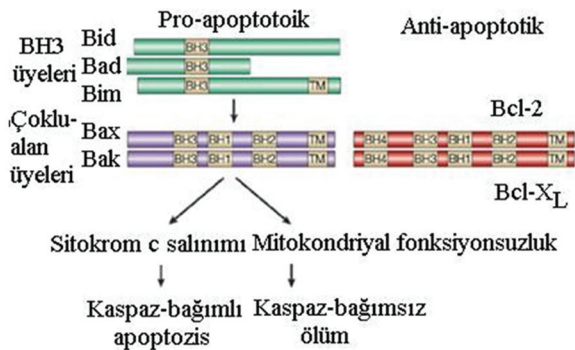
Apoptotik yolların kesiştiği kavşak noktanın mitokondri olduğu görülmüştür. Bu yüzden mitokondrinin aktivasyonu (sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması) apoptotik süreçte geri dönüşsüz noktayı gösterir [1]. Mitokondri, membranlar arası alandan sitoplazmaya sitokrom c ve apoptozis uyarıcı faktör (AIF) gibi apoptotik faktörlerin salınımı ile apoptozisin pek çok formunda önemli rol oynar⁽²⁾.

Sitokrom c, elektron transport zincirine ve oksidatif fosforilasyona katılır. Sağlıklı hücrelerde sitokrom c, mitokondride membranlar arası boşlukta yer alır [3]. Sitotoksik ilaçlar, gelişme faktörü eksikliği, reaktif oksijen türleri ve DNA hasarı gibi değişik hücrel stresler sitokrom c'nin salınmasını harekete geçirir. Sitokrom c'nin salınması, Bcl-2 ailesi üyeleri ile düzenlenir [4].

Bcl-2 Ailesi

Bcl-2 ailesi, antiapoptotik ve proapoptotik üyelerden oluşan ve apoptozu düzenlemede en önemli role sahip olan onkoprotein grubudur⁽³⁾. Bcl-2 ailesi birbirine zıt etkili iki gruptan oluşur. Bu grupların biri anti-apoptotik (Bcl-2 ve Bcl-X_L gibi), diğeri ise pro-apoptotiktir (Bax, Bid gibi) (Şekil 1). Anti-apoptotik grup apoptozisi baskılayıcı, pro-apoptotik grup ise apoptozisi indükleyici etkiye sahiptir. Anti-apoptotik olanlar, sitokrom c'nin salınmasını engeller; pro-apoptotik olanlar ise sitokrom c'nin sitoplazmaya salınmasını indükler [1]. Hücrelerin apoptotik uyarıya hassaslığı pro-apoptotik ve anti-apoptotik Bcl-2 proteinleri arasındaki dengeye bağlıdır [6]. Anti-apoptotik Bcl-2 proteinlerin aşırı ekspresyonu apoptozisi baskılayıcı, pro-apoptotik üyelerin aşırı ekspresyonu apoptozise neden olur [1].

Bütün Bcl-2 ailesi üyeleri, 4 Bcl-2 homolog alanın (BH) en azından birini içermesi ile karakterize edilir (Şekil 1). Bu alanlar BH1, BH2, BH3, BH4 olarak ifade edilir ve α-heliks segmentlerine karşılık gelir. Anti-apoptotik Bcl-2 üyeleri (Bcl-2 ve Bcl-X_L), bu 4 alana (BH1, BH2, BH3, BH4) sahipken, pro-apoptotik üyeler ilk α-heliks segmentinin (BH4) kaybı ile karakterize edilir [6]. Pro-apoptotik proteinler de iki alt gruba ayrılır. Bu alt gruplardan biri yapılarında BH1, BH2 ve BH3 bulundurur (örneğin Bax, Bak, Bok). Diğer grup ise sadece BH3 alanı içerir (örneğin Bid, Bad, Bim) [1]. BH3 alanı pro-apoptotik üyelerde ölüm alanı olarak kabul edilir. Bcl-2 ailesi üyelerinin önemli bir özelliği, bu proteinler arasında nötralizasyon yarışına neden olan heterodimerler ve homodimerler oluşturma yeteneklerinin oluşudur [6]. Anti-apoptotik ve pro-apoptotik proteinler arasındaki heterodimerizasyon, birbirlerinin biyolojik etkilerini inhibe eder [7].



Şekil 1. Apoptozisin mitokondri yolunda yer alan Bcl-2 ailesi üyeleri [8]

Anti-apoptotik Bcl-2 üyelerine karşı pro-apoptotik Bcl-2 üyelerinin önemli bir kısmı, ölüm sinyalinin yokluğunda ayrı kompartmanlarda lokalize olur. Anti-apoptotik üyeler, mitokondri, endoplazmik retikulum (ER) ve nüklear membranda bulunan integral membran proteinleridir. Aksine pro-apoptotik üyelerin hemen hemen tamamı ölüm sinyalinin önce sitozol veya hücre iskeletinde lokalize olur. Ölüm sinyalinin takiben pro-apoptotik üyeler, konformasyonel bir değişime uğrar ve konformasyonel değişim onların membranlara, özellikle mitokondriyal dış membrana hedeflenmesini ve birleşmesini sağlar [9].

Bcl-2 üyeleri, mitokondri membranındaki çeşitli porları düzenler ve porlar açıldığında önceden bahsedilen sitokrom c gibi pro-apoptotik moleküllerin salınımına yol açar. Sitokrom c, apoptozis proteaz aktive edici faktör 1'e (Apaf-1) bağlandığında kaspaz 9'u aktive eder. Kaspaz 9'un aktivasyonu, kaçınılmaz ölüme sonuçlanan efektör kaspazların (kaspaz 3, 6 ve 7) kaskadını harekete geçirir [10].

Bcl-2 ailesi üyelerinin aktivasyon mekanizmaları her ailesi üyesi için farklıdır [11]. Bu aktivasyon mekanizmaları;

1. Dimerizasyon
2. Fosforilasyon
3. Proteolitik Bölünme
4. Translokasyon

olarak adlandırılmaktadır.

Dimerizasyon

Bcl-2 ailesi üyeleri, homo- veya heterodimer oluşturma yetenekleri ile apoptozisin regülasyonunda fonksiyon gösterirler [6]. Bcl-2 dimerlerinin bulunması, aktif veya inaktif Bcl-2 üyelerinin bulunmasını açıklar. Sato, Bcl-2 ailesi üyeleri arasında etkileşimleri aşağıdaki şekilde belirtmiştir [12].

- ✓ Bcl-2 ile Bax
- ✓ Bcl-2 ile Bcl-2
- ✓ Bcl-2 ile Bcl-X_L
- ✓ Bcl-2 ile Bcl-X_S
- ✓ Bcl-2 ile Mcl-1
- ✓ Bcl-X_L ile Bcl-X_L
- ✓ Bcl-X_L ile Mcl-1
- ✓ Bax ile Mcl-1

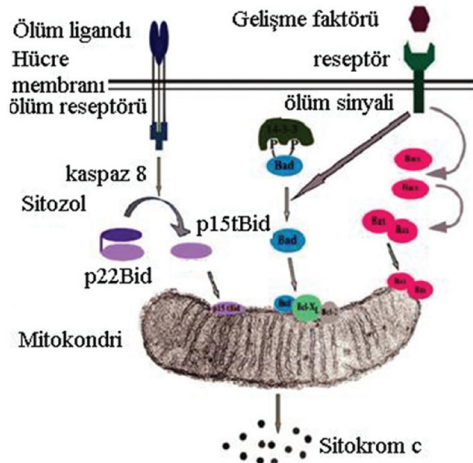
Fosforilasyon

Pro-apoptotik protein Bad, fosforilasyon-defosforilasyon ile düzenlenir. Normal koşullarda Bad, yaşam faktörlerinin etkisiyle ve serin-treonin kinaz Akt/PKA yolu aracılığı ile fosforile formda tutulur [1,7]. Bad, iki serin bölgesinde (Ser-112 ve Ser-136) fosforil edilir ve 14-3-3 molekülü ile sitoplazmada tutulur (Şekil 2) [9].

Ölüm sinyali ile Bad, defosforile edilir [7,9]. Kalsiyum bağımlı fosfatase (calcineurin), Bad'ın defosforilasyonundan sorumludur [13]. Defosforile Bad, anti-apoptotik Bcl-2 proteinlerine bağlanarak ve bu proteinleri nötralize ederek apoptozisi destekler [14]. Serbest kalan Bad, mitokondri membranında Bcl-X_L Bcl-2 heterodimerine katılır (Şekil 2). Sadece defosforile Bad, Bcl-X_L'ye bağlanma yeteneğindedir. Bu yüzden fosforilasyonu inaktivasyonuna neden olurken defosforile Bad, BH3 alanının ortaya çıkmasından dolayı aktiftir [6].

Proteolitik Bölünme

Bid, sadece bir BH3 içerir ve normalde uzun esnek bir halkaya sahip bir protein olarak sitoplazmada inaktif bir formda bulunur [1, 6]. Apoptozisi harekete geçirmenin bir yolu, Fas



Şekil 2. Pro-apoptotik Bcl-2 ailesinin katıldığı apoptozis sinyal oluşum metabolik yol [6]

ölüm reseptör yoludur. Fas ligand ile Fas'ın aktivasyonu, kaspaz 8'in aktivasyonuna yol açar. Kaspaz 8 ile Bid'in bölünmesi, p15 karboksi-terminal fragmenti oluşturur. Kesik p15 (tBid), mitokondri membranına yerleşir (Şekil 2) [9] ve mitokondri proteinleri ile etkileşerek apoptozise neden olur [6].

Translokasyon

Pro-apoptotik protein Bax'ın aktivasyonu, hem translokasyonu hem de dimerizasyonu gerektirir. Normal koşullarda Bax, sitozolde monomerik formda bulunur. Apoptotik bir sinyal, Bax-Bax homodimerlerinin oluşumuna ve sitozolden mitokondriye translokasyonuna neden olur. Burada Bax, integral bir membran protein haline gelir. Bununla beraber, Bax dimerizasyonunun sitozolde mi yoksa mitokondri membranında mı olduğu açık değildir (Şekil 2) [6].

Mitokondride Sitokrom c Salınımının Kontrolü

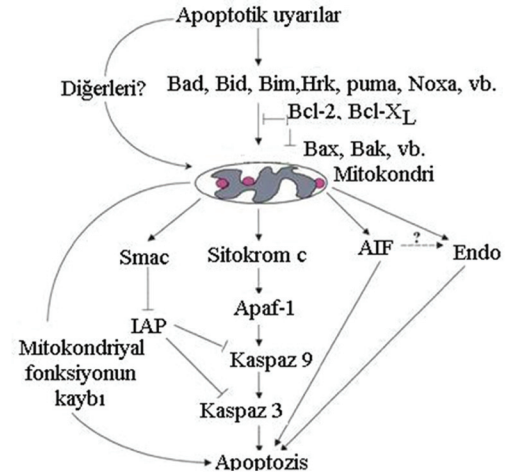
Bcl-2 ailesi proteinleri, intrasellüler membranların iyon ve proteinlere permeabilitesini düzenleme kapasitesine sahiptirler. Pro-apoptotik ailesi üyeleri içinde özellikle Bax ve Bid, membranlarda kanallar oluşturur ve düzenleme yeteneğine sahiptir. Anti-apoptotik ailesi üyeleri ise membran kanalı oluşumu üzerinde zıt etkiye sahiptir. Bcl-2 ailesi üyelerinin membran permeabilitesini kontrol ettiği üç mekanizma bilinmektedir [14].

1. Membranda novo protein kanalları oluşturmak
2. Önceden bulunan mitokondri membran porları ile etkileşmek ve yeniden düzenlemek
3. Lipit porları oluşturmak için membrandaki lipit oranını değiştirmek

Apoptozom Oluşumu

Mitokondriden salınan sitokrom c, sitozolik protein Apaf-1'e bağlanır [16,17]. Apaf-1, *C. elegans* CED-4'ün memeli homologudur. Yaklaşık bir düzine WD-40 tekrarı içeren uzun bir C-terminaline sahiptir. N-terminalinde ise kaspaz toplama alanı (CARD) bulunur. WD-40 motifi, protein-protein etkileşimi için gereklidir ve proteinin geri kalanı üzerinde inhibitör etkiye sahiptir [4].

Sitokrom c, Apaf-1'e bağlanır ve onu aktive eder. Ardından ATP'nin katılmasıyla apoptozom adı verilen bir kompleks oluşur. Bu kompleks inaktif olan prokaspaz 9'un aktif kaspaz

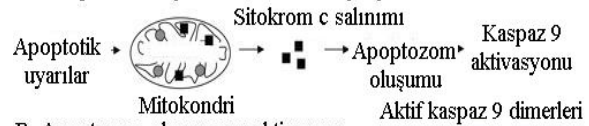


Şekil 3. Çoklu apoptotik metabolik yollar mitokondriden yayılır [20]

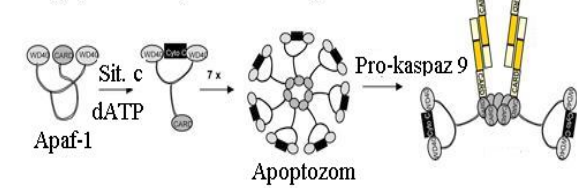
9'a dönüşmesine ve diğer efektör kaspazların aktivasyonuna yol açar (Şekil 3) [1]. dATP ve sitokrom c'nin Apaf-1'e bağlanması bu inhibitör etkiyi ortadan kaldırır [4]. Sitokrom c, Apaf-1'de WD-40 tekrar alanına bağlanır. Apaf-1, sitokrom c'yi sarar. Sitokrom c'nin bağlanması Apaf-1'de konformasyonel bir değişime neden olur [18]. Konformasyonel değişim, Apaf-1'in oligomerizasyonunu sağlar [16,18]. Bu yapı 7 Apaf-1, 7 sitokrom c ve 7 ATP molekülü içerir. Apoptozom olarak bilinen bu tekerlek benzeri yapı, 7 molekül prokaspaz 9'un komplekse katılımını sağlar [16]. Apaf-1, N-terminal CARD alanı ile prokaspaz 9'un CARD alanına bağlanır. Apaf-1 ve prokaspaz 9, 1:1 oranında bir kompleks oluşturur [4]. Bu da apoptozom adı verilen tekerlek benzeri bir yapının oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 4) [16,19].

Sonuçta kaspaz 9 aktive olur ve kaspaz kaskadını başlatır. Kaspaz 9, prokaspaz 3'ü aktive eder. Aktif kaspaz 3, kaspaz 9'a geri bildirim yapabilir (pozitif feed back) [4,16]. Bu durumda daha fazla prokaspaz 9 aktive olur. Aktive olan kaspaz 9 daha fazla prokaspaz 3 ve prokaspaz 7'yi aktive eder. Kaspaz 3 daha sonra diğer sonlandırıcı kaspazları (prokaspaz-6 ve prokaspaz-2) bölmeye ve aktive etmeye devam eder [16, 19, 21]. Kaspaz 6, prokaspaz-8 ve prokaspaz-10'u bölmeye ve aktive etmeye devam eder (Şekil 5). Böylece dönüşümsüz hücre intiharına yol açan kaspaz kaskadı başlar [16].

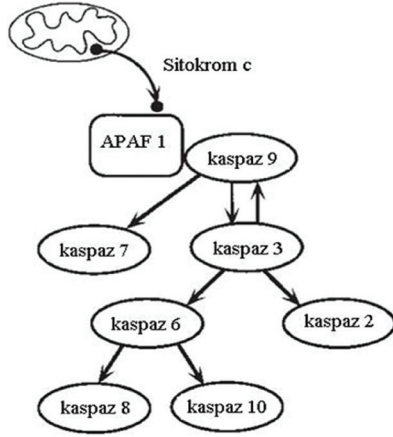
A. Kaspaz aktivasyonunun mitokondriyal yolu



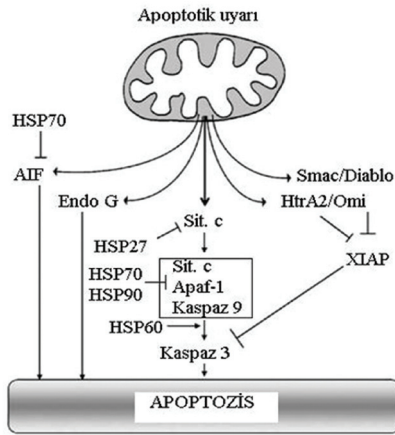
B. Apoptozom oluşumu ve aktivasyon



Şekil 4. Apoptozomda mitokondri aracılı kaspaz aktivasyonu; A. Apoptotik uyarıcı sitokrom c'nin membranlar arası alandan sitoplazmaya salınmasını uyarır. B. Sitokrom c ve dATP ile Apaf-1 heptamerik oluşumu sağlayan konformasyon kazanır [19]



Şekil 5. Kaspaz kaskad aktivasyonu [22]



Şekil 6. Mitokondriden salınan apoptozis efektörleri [23]

Mitokondriden Salınan Diğer Apoptotik Faktörler

Mitokondriden salınan diğer apoptozis efektörleri AIF, Smac/DIABLO (ikinci mitokondri türevli kaspaz aktivatör)/Diablo (düşük pI'ya sahip doğrudan IAP bağlama proteini), HtrA2/Omi (yüksek sıcaklık toplama protein A) ve endonükleaz G (Endo G)'dir (Şekil 6) [4].

AIF

AIF, sitokrom c'ye benzer bir flavoproteindir [4]. Kromatin yoğunlaşmasına ve yüksek moleküler ağırlıklı DNA fragmentasyonuna neden olur. Fakat DNA merdiven oluşumuna (DNA laddering) neden olmaz. AIF, 67 kDa protein olarak sentezlenir. N-terminal mitokondriyal lokalizasyon dizisi (MLS) ve bir C-terminal alan içerir. Mitokondri membranlar arası boşluğa yerleştikten sonra proteolitik olarak MLS ayrılır. N-terminal alanın ayrılması ile aktif 57 kDa'luk AIF oluşur [24].

AIF, mitokondriden salındıktan sonra çekirdeğe yerleşir ve kaspaz bağımsız bir mekanizma ile kromatin yoğunlaşmasına ve DNA fragmentasyonuna (50 kbp) neden olur [1, 4, 24]. AIF'in kromatin yoğunlaşmasını ve DNA fragmentasyonunu nasıl gerçekleştirdiğine dair 3 olasılık vardır [24];

1. AIF, nükleaz aktivitesine sahip olabilir.
2. AIF'in DNA ile etkileşimi DNA'nın nükleazlara hassasiyetini artırabilir.
3. Kısmen kromatin yoğunlaşmasına neden olan nükleazlara katılabilir.

Endonükleaz G

Endo G, mitokondri-spesifik nükleazdır. Apoptozis sırasında çekirdeğe yerleşir. Mitokondriden salındığında kaspazlardan bağımsız olarak kromatin DNA'yı nükleozomal fragmentlere böler. Ayrıca Endo G, mitokondri ile başlayan kaspaz-bağımsız apoptotik metabolik yolu temsil eder [25].

Apoptozis Protein İnhibitörleri (IAP)

IAP'ler, aktif kaspazları inhibe ettiği bilinen bir veya daha çok BIR (Baculovirus IAP tekrarı) alanı içeren intrasellüler protein familyasıdır [20]. IAP gen ürünleri, böceklerden insanlara kadar çeşitli türlerde programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesinde evrimsel olarak korunmuş bir rol oynar [26]. IAP protein familyası ilk baculovirusda keşfedildi. Daha sonra IAP homologları *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans* maya ve memeli hücrelerinde keşfedildi [27].

IAP apoptotik baskılamının gösterilen mekanizmasının doğrudan kaspaz inhibisyonu ile olduğu görülür. Birkaç insan IAP familya proteininin doğrudan kaspaz familyasının spesifik üyelerine bağlandığı ve kaspazları inhibe ettiği rapor edilmiştir [27].

Sağlıklı hücrelerde, bütün memeli IAP inhibitörleri mitokondride yer alır. Bunlardan ikisi Smac/Diablo ve HtrA2/Omi'dir. Hem Smac/Diablo hem de HtrA2/Omi çekirdek genleri tarafından kodlanır⁽²⁸⁾. Her ne kadar Smac ve Omi, IAP antagonisti olsa da, farklı fiziksel özellikler ve biyokimyasal aktiviteler sergilerler [29].

Smac/Diablo

Smac/Diablo, apoptozis sırasında mitokondriden sitoplazmaya salınan 25-kDa'luk mitokondriyal bir proteindir. Smac, N-terminalinde 55-amino asit mitokondriyal hedefleme dizisi içeren çekirdekte kodlanan mitokondriyal bir proteindir. Bu dizi mitokondriye geçişinde uzaklaştırılır. Bu hedefleme dizisinin uzaklaştırılması, olgun Smac proteininde yeni bir N-terminali oluşturur. Olgun Smac'ın ilk 4 amino asiti IAP'lerin BIR alanına bağlanır [20].

Olgun Smac normalde mitokondriyal membranlar arası alanda yer alır. Apoptozis sırasında sitokrom c ve Smac, mitokondriden salınır. Sitokrom c, kaspaz 9 ve 3'ün aktivasyonunu harekete geçirir. IAP molekülleri, kaspaz 9 ve kaspaz 3'e BIR alanları ile bağlanır ve onları inhibe eder. Smac, IAP moleküllerinin BIR alanlarına bağlanarak IAP'lerin inhibisyonunu gerçekleştirir ve onları kaspazları bağlamaktan alıkoymaz [20].

HtrA2/Omi

Olgun serin proteaz Omi (HtrA2 olarak da bilinir), mitokondriyal BIR-3 (apoptozis protein tekrar 3 baculovirus inhibitör) bağlama protein ve kaspaz aktivatör olarak tanımlandı. Omi, mitokondriyal membranlar arası alanda yer alır, sağlıklı hücrelerde proteolitik hasarı engeller. Apoptotik uyarıyı takiben, mitokondriyal bütünlüğün kaybı ile sitozolik translokasyon meydana gelir. Omi, insan hücrelerinde proteolitik bölünme ile kaspaz-bağımsız ve kaspaz-IAP etkileşimini bozma yetenekleri ile kaspaz-bağımlı durumda apoptozisi harekete geçirebilir. Omi, kaspaz 9 ile XIAP (X'e bağımlı IAP) etkileşimini bozar, böylece kaspaz 3 aktivasyonunu desteklemesine izin verir [30].

Mitokondri aracılı apoptozis üç önemli özelliğe sahiptir. Birincisi, birçok faktör hücre ölümünü harekete geçirmek için fonksiyon gösterir. Sitokrom c'nin salınması, kaspazları aktive eder. Smac'ın salınması, kaspazlar üzerinde IAP

inhibisyonunu uzaklaştırır. Endo G ve AIF'in salınması, DNA fragmentasyonuna ve kromatin yoğunlaşmasına neden olur. İkincisi, metabolik yol apoptotik sinyali çoğaltma yeteneğindedir. Aktif kaspazlar, Bcl-2 familya proteinlerini bölülebilir ve böylece daha çok mitokondriyal hasara neden olabilir. Aktif kaspazlar mitokondriyal hasar için sinyal olan DNA kırıklarını oluşturmak için DNaz'ları aktive edebilme yeteneğindedir. Üçüncüsü, kaspaz bağımlı ve kaspaz bağımsız metabolik yollar uygun şekilde fonksiyon göstermese bile, apoptotik sinyalin neden olduğu mitokondriyal fonksiyonsuzluk pasif olarak hücre ölümüne neden olabilir [20].

Mitokondri aracılı apoptozisi incelemenden çıkan sonuç, hücre ölümünü engellemenin en iyi yolu, mitokondriyal hasar meydana gelmeden önce apoptotik sinyalleri bloke etmektir [20].

KAYNAKLAR

- [1] Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p.3-46.
- [2] Tsujimoto Y. and Shimizu S. Bcl-2 family: Life-or-death switch. FEBS Letters. 2000;466(1): 6-10.
- [3] Hu, X. Proteolytic signaling by TNF α : caspase activation and I κ B degradation. Cytokine, 2003; 21(6): 286-294.
- [4] Chang HY. and Yang X. Proteases for Cell Suicide: functions and Regulation of Caspases. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2000;64(4): 821-846.
- [5] Altunkaynak BZ. ve Özbek E. [Programmed Cell Death: What is the Apoptosis?] Tıp Araştırmaları Dergisi. 2008;6(2): 93 -104.
- [6] Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2003;7(3): 249-257.
- [7] Matsuzawa A. and Ichijo H. Molecular Mechanisms of the Decision between Life and Death: Regulation of Apoptosis by Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1. The Journal of Biochemistry. 2001;130(1): 1-8.
- [8] Jesenberger V. and Jentsch S. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2002;3, 112-121.
- [9] Gross A, McDonnell JM. and Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Genes&Development. 1999;13, 1899-1911.
- [10] Dragovich T, Rudin CM, Thompson CB. Signal transduction pathways that regulate cell survival and death. Oncogene. 1998; 17: 3207-3213.
- [11] Sprick MR. and Walczak H. The interplay between the Bcl-2 family and death receptor-mediated apoptosis, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2004;1644(2-3): 125-132.
- [12] Sato T, Hanada M, Bodrug S, Irie S, Iwama N, Boise LH. Interactions among members of the Bcl-2 protein family analyzed with a yeast two-hybrid system. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91(20): 9238-9242.
- [13] Springer JE, Azbill RD, Nottingham SA. and Kennedy SE. Calcineurin-Mediated BAD Dephosphorylation Activates the Caspase-3 Apoptotic Cascade in Traumatic Spinal Cord Injury. The Journal of Neuroscience. 2000;20(19):7246-7251.
- [14] Downward J. PI 3-kinase, Akt and cell survival. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2004; 15(2): 177-182
- [15] Sharpe JC, Arnoult D. and Youle RJ. Control of mitochondrial permeability by Bcl-2 family members. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2004;1644(2-3): 107-113.
- [16] Peter ME, Heufelder AE. and Hengartner MO. Advances in apoptosis research. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94(24):12736-12737.
- [17] Öztürk F. [Apoptosis]. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002;9(2):143-148.
- [18] Cain K, Langlais C, Sun XM, Brown DG. and Cohen, GM. Physiological Concentrations of K⁺ Inhibit Cytochrome c-dependent Formation of the Apoptosome. The Journal of Biological Chemistry. 2001;276(45): 41985-41990.
- [19] Gewies A. Introduction to Apoptosis. ApoReview. 2003;1-26.
- [20] Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes&Development. 2001;15, 2922-2933.
- [21] Earnshaw WC, Martins LM. and Kaufmann SH. Mammalian Caspases: Structure, Activation, Substrates, and Functions During Apoptosis. Annual Review of Biochemistry. 1999;68: 383-424.
- [22] Slee EA, Harte MT, Kluck RM, Wolf BB, Casiano CA and Newmeyer DD, et al. Ordering the cytochrome c-initiated caspase cascade: hierarchical activation of caspases-2, -3, -6, -7, -8, and -10 in a caspase-9-dependent manner. Journal of Cell Biology. 1999;144(2): 281-291.
- [23] Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, Puig PE, Didelot C. and Kroemer G. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. Cell Death and Differentiation, 2006;13: 1423-1433.
- [24] Candé C, Cecconi F, Desen P. and Kroemer G. Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death?, Journal of Cell Science, 2002;115(24): 4727-4734.
- [25] Li LY, Luo X and Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria. Nature. 2001; 412: 95-99.
- [26] Deveraux QL, Roy N, Stennicke HR, Arsdale TV, Zhou, Q and Srinivasula SM. IAPs block apoptotic events induced by caspase-8 and cytochrome c by direct inhibition of distinct caspases. The EMBO Journal.1998;17(8): 2215-2223.
- [27] Sana MG, Correia JS, Ducrey O, Lee J, Nomoto K and Schrantz N et al. IAP Suppression of Apoptosis Involves Distinct Mechanisms: the TAK1/JNK1 Signaling Cascade and Caspase Inhibition. Molecular Cellular Biology. 2002; 22(6): 1754-1766.
- [28] Vaux DL. and Silke J. Mammalian mitochondrial IAP binding proteins. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003;304(9): 499-504.
- [29] Yang QH, Church-Hajduk R, Ren J, Newton ML. and Chunying Du1 C. Omi/HtrA2 catalytic cleavage of inhibitor of apoptosis (IAP) irreversibly inactivates IAPs and facilitates caspase activity in apoptosis. Genes & Development. 2003;17:1487-1496.
- [30] Moffitt KL, Martin SL. and Walker B. The emerging role of serine proteases in apoptosis. Biochemical Society Transactions. 2007;35(3):559-560.