

Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması

Arş. Gör. Gülfidan COŞKUN*
Yrd.Doç.Dr. Hülya ÖZGÜR*

Hem prokaryot hem de ökaryot organizmalarda yaşam, belli başlı kısımlardan oluşmaktadır. Bunlar; doğum, büyüme, üreme, yaşlanma ve ölümdür. Yaşamın bu şekilde sürdürülebilmesi için canlıyı oluşturan hücrelerin sayısal dengesi çok önemlidir. Canlıda yeni hücreler oluşurken, varolan hücrelerin bir kısmı da hücre ölümü ile ortadan kaldırılmakta, böylelikle sabit denge korunmaktadır. Varolan bu hücreler fizyolojik, programlanmış hücre ölümü olan apoptoz ve patolojik hücre ölümü nekroz gibi çeşitli hücre ölüm tipleriyle yok olmaktadır^{1,2}.

APOPTOZ NEDİR?

Vücudumuzdaki her hücre belli bir süre yaşar ve zamanı gelince ölür. Hücre ölümüyle hücre çoğalması arasında kontrollü bir denge vardır. Hücre ölüm tiplerinden biri olan apoptoz yunanca ağaçtan düşen yaprak veya çiçekten ayrılan petal anlamına gelir. Apo: ayrı, Ptosis: düşme demektir. Apoptoz terimi ilk kez 1972'de Avusturyalı bir patolog olan J.F.K. Kerr tarafından tanımlanmıştır³. Apoptoz genel olarak hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, genlerle düzenlenen, programlı, RNA, protein sentezi ve enerjiye gereksinim duyan, organizmada homeostazi koruyan bir olaydır. Apoptoz ile ilgili çalışmalarda genelde *Caenorhabditis elegans* nematodu kullanılmıştır. Çok basit yapıda, bir çok hücreli olan bu nematod ile çalışan, Sydney Brenner, Robert Horvitz ve John E. Sulston adlı bilim adamları "programlanmış hücre ölümü ve organ gelişiminin genetik olarak düzenlenmesi" konusuyla 2002 yılında Nobel ödülü kazanmışlardır. Bu nematodlarda 3 gen; ced-3, ced-4 ve ced-9 apoptozu kontrol etmektedir. Mutasyon ile inaktif olmuş ced-3 ve ced-4 genlerini taşıyan nematodlarda

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ADANA

apoptozun meydana gelmediği ve normalde ölmesi gereken hücreler yaşamaya devam ettiği görülmüştür. Bu nedenle ced-3 ve ced-4'ün ölüm genleri olup apoptozu indükledikleri, ced-9'un ise ölüme karşı koruyan gen olup apoptozu inhibe ettiği belirlenmiştir. Bugün bu genlerin insan genomundaki karşılıkları ced-3 için kaspazlar, ced-4 için Apaf-1 ve ced-9 için Bcl-2 olduğu tanımlanmıştır^{4,5}. Apoptoz mitoz gibi normal gelişim için gerekli olduğu gibi organizmanın bütünlüğüne karşı tehdit oluşturan hücreleri yıkmak için de gereklidir.

1.1. APOPTOZ GÖRÜLEN DURUMLAR

1.1.2. EMBRİYONİK DÖNEMDE GÖZLENEN APOPTOZ

Memeli üyelerinin oluşumunda el ve ayak parmak taslaklarının arasındaki ara dokunun ortadan kalkması, merkezi sinir sisteminin şekillenmesi, kan damarlarının sayısının azaltılması, fötusun cinsel gelişimi sırasında duktus sisteminin gerilemesi apoptoz ile gerçekleşir. Kurbağaların da metamorfoz sırasında kuyrukları da apoptoz ile kaybolur. Ayrıca gözün lens hücreleri gelişimin ileri evrelerinde apoptozla ölür ve içleri şeffaf bir protein olan kristallin ile dolar^{6,7}.

1.1.2. POSTNATAL HAYATTA GÖZLENEN APOPTOZ

Kemik iliğinde kan üretiminin dengede tutulması için $5 \cdot 10^{11}$ kan hücresinin uzaklaştırılması, menstruasyon sırasında endometriyumun fonksiyonel tabakasının dökülmesi, menstruel siklus sonunda korpus luteumun involusyonu apoptoz ile gerçekleşir. İnce barsaklardaki kriptaların tabanlarında yeni oluşan hücreler de, zamanla kriptaların uçlarına göç ederler ve apoptoz sonrasında barsak boşluğuna dökülürler. Deri hücreleri de derinin bazal tabakasında oluştuktan sonra derinin en üst tabakasına doğru göç ederler. Bu göç sırasında derinin her tabakasında çeşitli farklılaşma özellikleri gösterip en sonunda organizmayı dış etkenlere karşı koruyan tabakayı oluşturmak üzere ölürler. İmmün sistemin çok önemli hücreleri olan T-lenfositler timusda olgunlaşırlar. Bu hücrelerin etkisiz olanları veya organizmanın kendi dokularına karşı reaksiyon verme potansiyeli taşıyanlar

da kan dolaşımına girmeden önce apoptozla ölürlür. Sütten kesilen dişilerin meme bezlerinde ve kastrasyon yapılan erkeklerin prostat bezlerinde de apoptoz gözlenir^{8,9}.

1.1.3. PATOLOJİK DURUMLARDA GÖZLENEN APOPTOZ

Diyabet, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, bağışıklık sistemi hastalıkları, folliküler atrezi, viral enfeksiyonlar, tümör oluşumu, AIDS, aterosklerozis, miyokard infarktüsü, organ transplantasyonları, oksidatif stres, alkolizm, X ışınları ve radyasyon canlıda apoptoza neden olur^{10,11,12}.

1.2. APOPTOZ'UN AŞAMALARI

Apoptoz hücrenin kendini yok etmek için bir takım metabolik ve fizyolojik işlemleri devreye soktuğu bir olaydır. Apoptoz uyarısı alan hücre bulunduğu ortamdaki uzaklaşır, komşu hücrelerle bağlantısını koparır ve büzülür, kromatini yoğunlaşır piknotik bir görünüm alır. DNA'sı nukleozomlarından kesilir jel elektroforezinde tipik merdiven bant görünümü alır. Ancak hücre organelleri yapısal bütünlüklerini korur. Hücre zarı yapısında bulunan fosfolipidlerin hücre zarının iç yüzünden dış yüzüne transloke olur. Çekirdek küçülür, parçalara ayrılır. Hücre zarla sarılı tomurcuklar halinde kopar, apoptotik cisimciklere ayrılır. Apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir, ancak enflamasyon görülmez^{1,2}.

1.3. APOPTOZ'UN DÜZENLENMESİ

Genel olarak apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramid, Bcl-2 ailesi gibi moleküller, p53, kaspazlar, sitokrom-c gibi proteinler ve mitokondriyonlar rol oynar. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Kalsiyum iyonları; endonükleaz, proteaz ve transglutaminaz aktivasyonunda, gen regülasyonunda ve hücre iskeleti organizasyonunda rol alır.

1.3.1. Bcl-2 AİLESİ

Bir hücrenin apoptoza eğilimli olup olmaması Bcl-2 ailesi genlerinin heterodimer ya da homodimer formuna bağlıdır. Bcl-2 ailesi birbirine zıt 2 gruptan oluşur;

- Proapoptotik üyeler
- Antiapoptotik üyeler

Hücrede proapoptotik proteinler fazla ise hücre apoptoza eğilimlidir. Antiapoptotik proteinler fazla ise hücre apoptoza daha az eğilimlidir¹³. Proapoptotik üyeler Bad, Bax, Bid, BclXs, Bak, Bim, Puma ve Noxa'dır. Bu proteinler sitozolde yer alırlar. Sitokrom-c ve AIF (Apoptoz indükleyici faktör) salınımını artırarak apoptozu indüklerler. Antiapoptotik üyeler ise Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1'dir. Bu proteinler de mitokondriyon dış membranında, endoplazmik retikülümde ve çekirdek zarında yer alırlar. Por oluşumunu sağlayıp iyon transportunu düzenlerler. Özellikle hücredeki Ca⁺⁺ oranını kontrol ederler. Ayrıca kaspazların öncü formlarıyla AIF ve sitokrom-c salınımını bloke ederek apoptozu inhibe ederler^{13,14,15}.

1.3.2. P53

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda hücre siklusunu G1 fazında durdurup hücreye DNA tamiri için zaman veren bir transkripsiyon faktörüdür. Hasar tamir edilemeyecek durumda ise Bax, Apaf-1 ve Fas yapımını artırıp Bcl-2 ve Bcl-xL'yi baskılar ve apoptozu indükler¹⁶.

1.3.3. FAS (APO-1 veya CD95)

24 üyeli TNF reseptör ailesinin en iyi tanımlanmış üyesidir. Bağışıklık sisteminde hücre ölümünü kontrol eden Fas hücre reseptörü sitotoksik T hücreleri ve naturel killer hücreleri üzerinde bulunur. 43 kDa molekül ağırlığındaki Fas proteini hücre yüzeyinde kendi reseptörüne bağlanır ve reseptör trimerizasyonunu sağlar. Aktive olmuş reseptörler FADD reseptör molekülü ile birleşir. Bu şekilde; Fas reseptörünün karboksil ucuna (C) yakın 80 aminoasitlik bölgenin uyarılmasıyla prokaspazlar aktive olur ve apoptoz başlar. Fas ve TNF alfa dışında TRAIL ve TRAIL reseptörleri de benzer yolla apoptozu uyarabilir^{15,17}.

1.3.4. KASPAZLAR

Kaspazlar, sistein proteazlardır ve aspartik asitten sonraki peptid bağıcı

kırarlar. Hücrede inaktiftirler, ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. 100 farklı hedef proteini keserek apoptoza neden olurlar. 3 tiptirler:

- I- Başlatıcı kaspazlar; (Kaspaz 2,8,9,10),
- II- Efektör kaspazlar (Kaspaz 3,6,7),
- III- İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz 1,4,5,11,12,13,14).

DNA tamiri ve replikasyonu için gerekli enzimleri inaktive ederler. Hücre iskeleti proteinlerini keserek hücre zarının tomurcuklanmasına neden olurlar^{13,14,15}.

Apoptoz aktive edildikten 1 saat ya da daha uzun bir süre sonra DNA da tek iplikte bir çentikle başlayan çok karakteristik ve geri dönüşsüz bir parçalanma görülür.

1.4. APOPTOZ MEKANİZMASI

Apoptoz iki yolla gerçekleşir;

- I- İnstrinsik (Mitokondriyal) yol
- II- Ekstrinsik yol

- a- Direkt mekanizma
- b- Dolaylı mekanizma

Apoptozu tetikleyen hücre içi sinyaller; DNA hasarı, hücre içi Ca^{++} düzeyi artışı, pH azalışı, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları ve hipoksidir. Hücre dışı sinyaller ise büyüme ve üreme faktörlerinin yetersizliği, ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (FAS – FAS ligand aracılığı ile apoptoz, TNF aracılığı ile apoptoz), sitotoksik T lenfosit ve dış etkenler (İskemi, toksinler, UV, kemoterapötik ilaçlar, radyasyon)'dir. Her 2 sinyal yolunda da kaspazlar görev almaktadır. Hücre içi sinyaller instrinsik apoptoz yolunu devreye sokarken, hücre dışı sinyaller ekstrinsik yol ile apoptozu indükler^{18,19,20}.

1.4.1. İNSTRİNSİK YOL

Hücre içi sinyallerle apoptotik uyarı alınmasından sonra proapoptotik proteinlerden Bid; bir antiapoptotik protein olan Bcl-2'yi inaktive eder, Bax ve Bak'ı aktifleştirir. Aktifleşen Bax ve Bak mitokondriyon membranında por

oluşumunu indükleyip zar potansiyelini değiştirir¹⁵. Böylelikle mitokondriyon membranındaki porlardan sitokrom-c, Smac (Second mitochondria-derived Activator of Caspase), Endo-G (Endonukleaz-G), Ca⁺⁺ ve AIF (Apoptoz indükleyici faktör) salınımını uyarır. Sitokrom-C, oksidatif fosforilasyon için elektron taşıyıcı. SMAC, IAF (İnhibitör apoptotik faktör)ü inhibe eder ve apoptozu hızlandırır. IAF'nin ortamda bulunması ise kaspaz-3 ve kaspaz-8 aktivasyonunu engeller. AIF, çekirdeğe transloke olur ve parçalara ayırır. ENDO-G de DNA'yı parçalar. Mitokondriyal porlardan salınan sitokrom-c, Apaf-1 (Apoptotik proteaz aktive eden faktör) ve ATP'nin katılımıyla sitozolde Apoptozom denen bir kompleks oluşturur^{13,14,21}. Apoptozom kaspaz-9'u keserek aktive eder. Kaspaz-9 da prokaspaz-3'ü aktif kaspaz-3 haline getirir. Aktif kaspaz-3 de ICAD (İnaktif kaspaz aktive edici DNaz)'ı inaktifleştirerek CAD (Kaspaz aktive edici DNaz)'ı serbestleştirir. CAD ise çekirdekte kromatin yoğunlaşmasına ve DNA'nın nukleozomal alt birimler halinde fragmente olmasına neden olur^{13,20,22}.

1.4.2. EKSTRİNSİK YOL

Hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine (Fas, TNFR, DR5) ölüm sinyallerinin (FasL, TNF-alfa, TRAIL) bağlanmasıyla reseptörler trimerik yapı kazanır. Bu şekilde trimerik yapı kazanan reseptör; adaptör molekülleri ve prokaspazla birleşerek DISC (Death inducing signaling complex) adı verilen yapıyı oluşturur. Bu birleşmeden sonra inaktif durumdaki prokaspaz-8'in uzun ve kısa kolları kesilerek aktif kaspaz-8'in oluşması sağlanır. Aktif kaspaz-8 doğrudan ve dolaylı olmak üzere 2 yolla kaspaz-3'ü aktive eder. Ya direkt kaspaz-8 kaspaz-3'ü aktive eder ya da Bid'i keserek dolaylı olarak intrinsik mekanizmada kaspaz-9'u aktive ettikten sonra kaspaz-3'ü aktive eder. Her 2 yolla da aktive olan kaspaz-3 yine CAD aktivasyonu ile DNA fragmentasyonuna neden olur^{13,15,17}.

Ekstrinsik yollardan biriside sfingolipid yoludur. Sfingomyelin, hücre zarı yapı taşlarından biridir. Radyasyon, kemoterapi, ölüm reseptörleri ile aktive olan sfingomyelinaz, sfingomyelini seramid'e dönüştürür. Seramid ise

seramidaz ile sfingozine dönüşür. Sfingozin de Bid yapımını artırarak apoptozu tetikler³⁴.

Ayrıca patojenle enfekte hücreler ve tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında etkili bir diğer yol ise Granzim-Perforin sistemidir. Perforinler ve Granzim B birer serin proteaz'dır. Sitotoksik T lenfositler ve Natural Killer hücrelerinin sitoplazmik salgı granülleri içinde bulunurlar. Sitotoksik T lenfositler hedef hücreye bağlandığında perforinler salınır. Perforinler hedef hücre üzerinde dairesel bir por oluştururlar. Bu perforin poru hücre içine Ca⁺⁺ girişini artırır. Vezikülden Granzim B'nin serbest kalmasını sağlar. Granzim B de kaspaz aktivasyonunun ardından DNA fragmentasyonu sonucu apoptoza neden olur³⁴.

1.5. APOPTOZ'UN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER²³

1.5.1 Morfolojik görüntüleme yöntemleri

1. Işık Mikroskobu
 - a. Hematoksilen Boyama
 - b. Giemsa Boyama
2. Floresan Mikroskobu / Lazerli Konfokal Mikroskop
 - a. Propidium İyodür (PI)
 - b. Hoechst Dye
3. Elektron Mikroskobu
4. Faz Kontrast Mikroskobu

1.5.2. İmmunohistokimyasal yöntemler

1. Anneksin V Yöntemi
2. TUNEL Yöntemi
3. M30 Yöntemi
4. Kaspaz-3 Yöntemi

1.5.3. Biyokimyasal yöntemler

1. Agaroz Jel Elektroforezi
- DNA fragmentasyonu
2. "Western Blotting"

- Substrat kırılmaları
- Aktif kaspaz'ın belirlenmesi
- Sitokrom c salıverilmesi

3. "Flow" Sitometri

1.5.4. İmmunolojik yöntemler

1. ELISA

- DNA Fragmentasyonu
- M30 Düzeyi

2. Fluorimetrik Yöntem

- Kaspaz Aktivasyonu

1.5.5. Moleküler biyoloji yöntemleri

- DNA Microarrays

NEKROZ NEDİR?

Rastgele gelişen, genler tarafından kontrol edilemeyen düzensiz bir süreçtir. En yaygın nedeni hipoksidir. Arsenik, siyanid, insektisitler gibi toksik maddeler ve ağır metaller nekroza neden olur. Nekroz sırasında mitokondriyal ROS üretimi artar, nonapoptotik proteazlar aktive olur, ATP üretimi azalır ve Ca^{++} kanalları açılır^{24,25}.

Nekroz tipleri;

- **Koagülasyon nekrozu;** en sık karşılaşılan nekroz türü olup her tür iskemik olayda gözlenir. Sitoplazma proteinleri koagülasyona uğrar, çekirdek kaybolur. Beyin hariç diğer tüm dokularda hipoksik ölümün karakteristiğidir.
- **Likefaksiyon nekrozu (kolliküasyon nekrozu, erime nekrozu);** dokunun enzimatik sindirimi ile gerçekleşir, en sık beyin dokusunda ve apselerde izlenir.
- **Kazeöz nekroz;** tüberküloz hastalığında ortaya çıkar, granuloamların merkezinde eozinofilik heterojen hücre kitleleri birikir.
- **Yağ nekrozu;** hasarlı pankreas hücreleri ve makrofajlarda lipaz enzimi ile

açığa çıkan yağ asitlerinin kalsiyumla birleşmesiyle oluşan beyaz tebeşirimsi bölgelerle karakterizedir.

- **Kangrenöz nekroz;** büyük ve derin yaralanmalarda dokuya implante olan bakterilerin etkisi ile oluşur.
- **Fibrinoid nekroz;** bağ dokusunda ve damarlarda gözlenir. Damar duvarında fibrin benzeri protein materyal birikimi izlenir.

2.1. NEKROZ'UN AŞAMALARI

Dışarıdan gelen fiziksel ve kimyasal uyarılar (ısı, yanma, toksik md.) hücrenin iyon dengesini bozar. DNA tamirinden sorumlu nuklear enzim PARP (Poli ADP-riboz polimeraz) NAD⁺'ı ikiye bölerek NAD kaybına neden olur. Bu durumda gerçekleşen ATP noksanlığı, iyon pompası yetersizliğine yol açar. Böylece hücre sıvı alır ve organeller şişer. Plasma membran bütünlüğü bozulur ve osmotik basınç nedeniyle hücre patlar. Hücre ölümünü takiben hücre içeriğinin hücreler arası boşluğa salınması yangı (enflamasyon, iltihaplanma) olayına sebep olur. Bu olayın karakteristik özelliği makrofaj ve nötrofillerin nekrotik dokuya göç etmesidir. Göç eden bu hücreler nekrotik dokuyu fagosite eder. Bu nedenle enflamasyon nekrozun önemli bir işaretidir^{24,25}.

2.2. NEKROZ MEKANİZMASI

Fas, TNF reseptörlerinin aktivasyonu veya hücrel stres sonucu RIP1 ve RIP3 (Receptor interacting proteinler) aktive olur. RIP1 ve RIP3 mitokondriyonu ya direkt aktive eder ya da NADPH oksidazın oluşturduğu ROS ile indirekt olarak etkileyip nekrozu indükler⁴. Nekrotik uyarı ayrıca PARP'i aktive eder. PARP1 de kalpain aktivasyonu, RIP kinazların aktivasyonu ya da PAR polimerazlar yoluyla nekroza neden olur. PAR polimeraz ve kalpain, AIF salınımını sağlayarak nekrotik hücreleri indüklerler. Kalpain, Ca⁺⁺ ile aktive olan kaspaz proteaz ailesi üyesidir ve lizozomal enzim salınımına neden olan kathepsin aktivasyonuna katkıda bulunur^{24,25,22,23}. Bcl-2 ailesinin bir diğer proteini olan BNIP, direkt olarak mitokondriyal por oluşumunu aktive eder. Mitokondriyal porlar; mitokondriyon dış membranında

Voltaj bağımlı anyon kanalı (VDAC), iç membranında Adenin nukleotit translokaz (ANT), matrikste Peptidil prolil izomeraz cyclophilin D 'den oluşur. Mitokondriyal porlar, aşırı ROS ve Ca⁺⁺ üretiminde açılan geniş kanallardır^{7,26,27}. Bcl-2 ailesi proteini Nix ise endoplazmik retikülümde Ca⁺⁺ salınımına neden olur. Kalsiyum, endoplazmik retikülümde yakın olan mitokondriyal matriksine geçer ve mitokondriyal porların açılmasına neden olur. RIP kinazlar da ROS üretimini elektron transport zinciri yoluyla sağlarlar. Aşırı Ca⁺⁺ ve ROS artışı porun uzun süre açık kalmasına neden olur. Bu durumda hücre oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretmez hale gelir ve nekroz gerçekleşir^{26,27}.

APOPTOZ VE NEKROZ'UN KIYASLAMASI

ÖZELLİK	APOPTOZ	NEKROZ
Yol Açan Nedenler	Büyüme faktörü eksikliği, Hücre yaşlanması , HIV, Kanser ilaçları, Radyasyon, Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu, Sitotoksik T lenfositler	İskemi, Hipertermi, Hipoksi, Litik viral enfeksiyon, Toksik maddeler, Ağır metaller, Şiddetli oksidatif stress
Morfolojik Özellikleri	Hücre membranı sağlamdır. Hücre küçülür. Blebler oluşur. Kromatin kondensasyonu gerçekleşir. Organeller sağlamdır. Apoptotik cisimcikler oluşur. Erken evrede fosfatidil serin translokasyonu gözlenir.	Hücre membranı bütünlüğü kaybolur. Hücre şişer. Büyük vakuoller oluşur. Organellerin parçalanır. Hücre lizisi gerçekleşir. Fosfatidilserin Translokasyonu yoktur.
Biyokimyasal özellikleri	Programlıdır. ATP gerektirir. DNA kırıkları merdiven şeklini alır (jel elektroforezinde ladder).	İyon dengesi bozulur. ATP gerekmez. DNA rastgele parçalanır (Jel elektroforezinde smear).
Diğer özellikleri	Hücreler tek tek veya birkaçı birarada ölür. Fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir. Makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Enflamasyon görülmez.	Hücreler gruplar halinde ölür. Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir. Lizozomal enzimler salınır. Enflamasyona neden olur.

DİĞER HÜCRE ÖLÜM TIPLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda klasik apoptoz ve nekroz formasyonuna uymayan morfoloji ve biyokimyasal özelliklere sahip hücre ölüm tipleri de fark edilmiştir. Bunlar;

Otofajik hücre ölümü, bir vakuol içine alınan hücre içi makro moleküllerin ve organellerin primer lizozomlarla kaynaşıp parçalanması ile gerçekleşen bir mekanizmadır. Bu yolla anabolik ve katabolik hücre fonksiyonları dengelenir, istenmeyen gereksiz organeller ortadan kaldırılır. Sindirilen organel komponentleri geri dönüştürülerek, hücre büyümesi ve gelişmesi için kullanılır. Sitoplazmanın bir kısmı ya da bir organel ilk önce ER'un ekstrasellüler membranı ile sarılır. Primer lizozomlar bu yapıyla birleşir ve sekonder lizozom yani otofajik vakuol (otozom=otofagozom) meydana gelir ve hidrolitik enzimlerle parçalanır²⁸. Apoptozdan farklı olarak çekirdek yoğunlaşması çok daha sonra gerçekleşir. DNA kırıkları ve apoptotik cisimcik oluşumu gözlenmez²⁸.

- **Mitotik katastrofta**, mitozda başarısızlık (G1, S ve G2 kontrol noktalarında DNA hasarı) sonucu mikronuklei-multinuklei oluşumu gerçekleşir ancak nuklear fragmentasyon kaspazlara bağımlı olmaksızın gözlenir ve hücre metafaz sırasında ölür^{29,30,31,34}.
- **Anoikis**, yetersiz ya da düzensiz integrin aracılı hücre-matriks etkileşimleri ile indüklenen apoptoz olarak tanımlanır^{30,31,32}.
- **Eksitotoksis**, merkezi sinir sisteminin ana eksitatör nöromediatörü olan glutamatın anormal artışını takiben sitozolik Ca²⁺'un aşırı artışına bağlı gelişen hücre ölümüdür^{30,31}.
- **Wallerian dejenerasyonu**, sinir sisteminde sinir ana gövdesi etkilenmeksizin, sinir liflerinde kesilme ve ezilmeye bağlı olarak gerçekleşir. Etkilenen nöron yaşamına devam ettiği için hücre ölüm tipleri arasında sayılmayabilir^{30,31}.
- **Paraptozis**, morfolojik olarak programlı hücre ölümüdür ancak biyokimyasal olarak apoptozdan farklıdır. Hücre ölüm mekanizması henüz tam anlamıyla aydınlatılmamış olmakla beraber, insülin benzeri büyüme

faktörü reseptörü I ekspresyonu ile indüklenir. Sitoplazmik vakuolizasyon ve mitokondriyal şişme dışında apoptoza benzemez, kaspaz inhibitörleri ve Bcl-2 antiapoptotik ailesinden etkilenmez^{31,33,34}.

- **Pyroptosis**, antimikrobiyal cevap olan inflamasyon sırasında gözlenen programlı hücre ölümüdür. Apoptozdan farklı olarak kaspaz kaskadında rol almayan kaspaz-1, inflamasyon bölgesine IL-1 ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını aktive eder^{31,33,34}.
- **Pyronekrosis**, kaspaz-1'e verdiği cevap yönünden pyroptozisten farklıdır.
- **Entozis**, ilk kez Huntington hastalarının lenfoblastlarında hücre sel kanibalizm olarak tanımlanmıştır. Hücre, komşu hücre tarafından yutulmakta ve fagozom içerisinde ölmektedir³³.
- **Nekroptosis**, kaspazlardan bağımsız olarak tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) ve Fas ligand aktivasyonu ile başlar. Programlı gerçekleşir ama morfolojik olarak nekroza benzer^{31,34}.

Kaynaklar

1. Bellamy COC, Malcomson RDG, Harrison DJ and Wylie AH. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Seminar in Cancer Biol. 6: 3-16, 1995.
2. Ellis, RE, Yuan, J and Horvitz, HR. Mechanisms and functions of cell death. Annu. Rev. Cell Biol. 7: 663-698, 1991.
3. Kerr JF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972;26:239-257.
4. Hengartner MO, Ellis RE. and Horvitz HR. Caenorhabditis elegans gene ced-9 protects cells from programmed cell death. Nature 356: 494-499, 1992.
5. Andrew GR, Catherine B, Christopher SP. Education and debate, What is apoptosis, and why is it important, BMJ 2001;322:1536-1538.
6. Vaux DL, Korsmeyer SJ. Cell death in development. Cell. 96:245-254; 1999.
7. Franz TA, Kidson SH. Mapping of interdigital apoptosis in the chick and duck hindlimb. Embryology. 93(2):85-94. 1997.
8. Marti A, Ritter PM, Jager R. Mouse mammary gland involution is associated with cytochrome-c release and caspase activation. Mech Dev. 104(1-2):89-98.2001.
9. Ford WCL. Biological mechanisms of male infertility. The Lancet. 357:21.1223-1224, 2001.

10. Blanch A, Liu H, Goodyer C. Caspase-6 role in apoptosis of human neurons, amyloidogenesis and Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 274(33):23426-23436, 1999.
11. Hughes Fm, Gorospe WC. Biochemical identification of apoptosis in granulosa cells: evidence for a potential mechanism underlying follicular atresia. *Endocrinology.* 129(5):2415-2422, 1991.
12. Kannan K, Jain Sk. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology.* 7(27):153-163, 2000.
13. Adams JM, Cory S. Life or death decions by the Bcl-2 family. *Trends. Biochem Sci* 2001;26:61-6.
14. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:390-7.
15. Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E. et al: Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem* 52(6): 821-831; 2004.
16. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cells response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2:594-604.
17. Curtin JF, Cotter TG. Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal* 2003;15:983-92.
18. Danial NN, Korsmeyer SJ, Cell death: critical control points. *Cell*2004;116:205-219.
19. Kroemer G, Galluzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev.* 2007;87:99-163.
20. Smaili S, Hsu Y et al. Mitochondria in Ca²⁺ signaling and apoptosis. *J. Bioener and Biomem.* 2000; 32(1):35-46.
21. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem* 2000;69:217-45.
22. Palmer AM, Greengrass PM, Cavalla D. The role of mitochondria in apoptosis. *Drug News & Perspectives*, 2000; Vol. 13, No.6, 378-384.
23. Galluzi L, Aaronson SA, Abrams J. et al: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ* 16: 1093-1107; 2006.
24. Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 2007;32:37-43.
25. Nicotera P, Bernassola F, Melino G. Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene* 2004;23:2757-2765.
26. Baines CP. Role of the mitochondrion in programmed necrosis. *Front Physiol.* 2010 Nov 29;1:156.
27. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev.* 2006 Jan 1;20(1):1-15.
28. Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy and cell death. *Curr Top Dev Biol* 2007;78:217-25.
29. Castedo M, Perfettini JL, Roumier T, Andreau K, Medema R, Kroemer G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene* 2004 23, 2825–2837.

30. Chernikov VP , Belousova TA , Kakturskiĭ LV . Morphological and biochemical criteria for cell death. Arkh Patol. 2010 May-Jun;72(3):48-54.
31. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P. Classification of cell death. Cell Death Differ. 2009 January ;16(1): 3–11.
32. Frisch SM, Ruoslahti E. Integrins and anoikis. Curr Opin Cell Biol. 1997 Oct;9(5):701-6.
33. Sperandio S, de Belle I, Bredesen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:14376-14381.
34. Ross MH, Pawlina W. Histology a text and atlas. 6th edition. London: Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins; 2011.p.93-97.

Yazışma Adresi :

Arş.Gör. Gülfidan COŞKUN
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
01330 Balcalı/Adana

Tel: 0322 338 60 60 / 3493
e-posta: gcoskun@cu.edu.tr