

GİRİŞ

Bir hücre ne zaman "ölü" kabul edilebilir?
Programlanmış Hücre Ölümü
Apoptoz (Tip I Hücre Ölümü)
Kaspazlar
Apoptozun Ekstresek ve İntrensek Yolakları
Apoptozun Ekstresek Yolağı (Ölüm Reseptörü Yolağı)
Apoptozun İntrensek Yolağı (Mitokondriyal Yolak)
Bcl-2 Ailesi Proteinleri
Apoptoz Proteinlerinin İnhibitörleri
Apoptotik Hücre Ölümünün Basamakları
1. Aşama: Apoptozun tetiklenmesi
2. Aşama: Sinyal Aşaması
3. Aşama: Apoptozun Sonlandırılması

Apoptotik Cisimciklerin Fagositozu
Apoptozun Rollerini
Endoplazmik Retikulum Stresi
Otofaji ve Otofaji İlişkili Hücre Ölümü (Tip II Hücre Ölümü)
Kazara-Oluşan Hücre Ölümü
Nekroz (Tip III Hücre Ölümü)
Hücre Ölümünün Diğer Çeşitleri
Mitotik Katastrof
Anoikis
Ferroptozis
Pyroptozis
Entozis
Parthanatos
Sonuç
KAYNAKLAR

GİRİŞ

İnsan gibi çok hücreli bir organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonunu sağlamak ve sağlığını koruyabilmek için hücre çoğalmasının yanı sıra, her saniye milyonlarca hücrenin de ölmesi gerekmektedir. Doku homeostazı; yaşlanmış, fonksiyon göremeyen, hasarlı veya organizmanın bütünlüğü için tehdit oluşturan hücrelerin ölüm süreci ile bu hücrelerin progenitörlerinin çoğalması yoluyla yenilenmesi süreçleri arasında bir denge kurulmasını gerektirir. Özetle; organizmada hücre bölünmesi ve hücre ölümü arasında bir denge bulunması gerekir. Hücre bölünmesinin aşırı veya yetersiz olması; gelişimsel bozukluklar, kanser, nörodejeneratif, immünolojik ve otoim-

mün hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

Dünyanın çeşitli ülkelerinden hücre ölümü alanında uzman araştırmacıların bir araya gelerek kurduğu Hücre Ölümü Adlandırma Komitesi (The Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD), morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel perspektiflerden hücre ölümünün tanımlanması, belirlenmesi ve yorumlanması için yönergeler hazırlamış ve hem hücre ölümü hem de hücre ölümünün farklı türlerinin tarifi için çeşitli kriterler önermiştir (Galluzzi et al., 2015; Galluzzi et al., 2018; Kroemer et al., 2009). NCCD'ye göre hücre ölümü;

1. morfolojik görünümüne göre (apoptotik, nekrotik, otofajik veya mitoz ile ilişkili olabilir),

¹ İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Pyroptosis

Gasdermin protein ailesi tarafından membran porlarının oluşmasına dayanan ve çoğu zaman enflamatuvar yanıt sırasında gözlenen bir düzenlenmiş hücre ölümüdür.

Entozis

Sağlıklı veya malignan hücrelerde görülen bir tür kanibalizmdir. Bir hücrenin fagositik olmayan başka bir hücre içine alınması ve içeri alınan hücrenin lizozomal yolak üzerinden ölmesini içerir.

Parthanatos

PARP-1'in hiperaktivasyonu sonucu oluşan düzenlenmiş hücre ölümüdür. Şiddetli ve uzamış alkilleyici DNA hasarının yanı sıra, oksidatif stres, hipoksi ve hipoglisemiye yanıt olarak oluşur.

SONUÇ

Hücre yaşamı ile ölüm arasındaki değişimi düzenleyen çeşitli "karar noktalarının" tanımlanması, bir dizi terapötik seçenek sunan çok sayıda moleküler hedef sağlamıştır. Hücre ölüm mekanizmasının bireysel bileşenlerinin ayrı ayrı çalışmadığı ve tek bir hücre ölüm yolunun aktivasyonunun, tüm hasarlı hücreleri öldürmek için yeterli olmayabileceği gittikçe daha açık hale gelmektedir. Hasar görmüş hücrelerin ortadan kaldırılması için birden fazla hücre ölüm çeşidinin indükleniyor olması bu varsayımı desteklemektedir. Çeşitli hücre ölüm yollarının düzenlenmesini kontrol eden moleküllerin karakterizasyonu ve bu ölüm yollarının birbirleri ile etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, sadece hücre ölümüyle ilgili hastalıkların patogenezinin aydınlatılması için değil, aynı zamanda tedavi için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için de gereklidir.

KAYNAKLAR

- Afford, S., & Randhawa, S. (2000). *Demystified...: Apoptosis. Molecular Pathology*, 53(2), 55–63.
- Asano, K., Miwa, M., Miwa, K., Hanayama, R., Nagase, H., Nagata, S., & Tanaka, M. (2004). Masking of phosphatidylserine inhibits apoptotic cell engulfment and induces autoantibody production in mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(4), 459–467.
- Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Janic, A., Herold, M. J., & Strasser, A. (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death and Differentiation*, 25(1), 104–113.
- Berthelet, J., & Dubrez, L. (2013). Regulation of Apoptosis by Inhibitors of Apoptosis (IAPs). *Cells*, 2(1), 163–187.
- Bleicken, S., Classen, M., Padmavathi, P. V. L., Ishikawa, T., Zeth, K., Steinhoff, H.-J., & Bordignon, E. (2010). Molecular Details of Bax Activation, Oligomerization, and Membrane Insertion. *Journal of Biological Chemistry*, 285(9), 6636–6647.
- Brunelle, J. K., & Letai, A. (2009). Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *Journal of Cell Science*, 122(4), 437–441.
- Cai, Z., Jitkaew, S., Zhao, J., Chiang, H. C., Choksi, S., Liu, J., ... Liu, Z. G. (2014). Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis. *Nature Cell Biology*, 16(1), 55–65.
- Chipuk, J. E., & Green, D. R. (2005). Do inducers of apoptosis trigger caspase-independent cell death? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(3), 268–275.
- de Almagro, M. C., & Vucic, D. (2015). Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 39, 56–62.
- deCathelineau, A. M., & Henson, P. M. (2003). The final step in programmed cell death: phagocytes carry apoptotic cells to the grave. *Essays In Biochemistry*, 39, 105–117.
- Duke, R. C., Chervenak, R., & Cohen, J. J. (1983). Endogenous endonuclease-induced DNA fragmentation: an early event in cell-mediated cytolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(20), 6361–6365.
- Duque-Parra, J. E. (2005). Note on the origin and history of the term "apoptosis." *Anatomical Record - Part B New Anatomist*, 283(1), 2–4.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology* 35(4), 495–516.
- Epand, R. F., Martinou, J. C., Montessuit, S., Epand, R. M., & Yip, C. M. (2002). Direct evidence for membrane pore formation by the apoptotic protein Bax. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 298(5), 744–749.
- Fadeel, B., & Orrenius, S. (2005). Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *Journal of Internal Medicine*, 258(6), 479–517.
- Feltham, R., Vince, J. E., & Lawlor, K. E. (2017). Caspase-8: Not so silently deadly. *Clinical and Translational Immunology*, 6(1), 124.
- Festjens, N., Vanden Berghe, T., & Vandenabeele, P. (2006). Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: Signalling cascades, important mediators and concomi-

- tant immune response. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1757(9-10), 1371-1387.
- Freude, B., Masters, T. N., Robicsek, F., Fokin, A., Kostin, S., Zimmermann, R., ... Schaper, J. (2000). Apoptosis is initiated by myocardial ischemia and executed during reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 32(2), 197-208.
- Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., ... Kroemer, G. (2015). Essential versus accessory aspects of cell death: Recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death and Differentiation* 22(1), 58-73.
- Galluzzi, L., Joza, N., Tasdemir, E., Maiuri, M. C., Hengartner, M., Abrams, J. M., ... Kroemer, G. (2008). No death without life: Vital functions of apoptotic effectors. *Cell Death and Differentiation* 15(7), 1113-1123.
- Galluzzi, L., Maiuri, M. C., Vitale, I., Zischka, H., Castedo, M., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2007). Cell death modalities: Classification and pathophysiological implications. *Cell Death and Differentiation* 14(7), 1237-1243.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, 25(3), 486-541.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2012). Molecular definitions of cell death subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death and Differentiation*, 19(1), 107-120.
- Garrido, C., & Kroemer, G. (2004). Life's smile, death's grin: vital functions of apoptosis-executing proteins. *Current Opinion in Cell Biology*, 16(6), 639-646.
- Golstein, P., & Kroemer, G. (2005). Redundant cell death mechanisms as relics and backups. *Cell Death and Differentiation*, 12, 1490-1496.
- Golstein, P., & Kroemer, G. (2007). Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends in Biochemical Sciences*, 32(1), 32(1), 37-43.
- Green, D., & Kroemer, G. (1998). The central executioners of apoptosis: Caspases or mitochondria? *Trends in Cell Biology*, 8(7), 267-271.
- Henson, P. M., & Hume, D. A. (2006). Apoptotic cell removal in development and tissue homeostasis. *Trends in Immunology*, 27(5), 244-250.
- Horvitz, H. R. (1999). Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cancer Research*, 59(7), 1701s-1706s.
- Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell Death. *New England Journal of Medicine*, 361(16), 1570-1583.
- Jacobson, M. D., Weil, M., & Raff, M. C. (1997). Programmed cell death in animal development. *Cell* 88(3), 347-354.
- Jost, P. J., Grabow, S., Gray, D., McKenzie, M. D., Nachbur, U., Huang, D. C. S., ... Kaufmann, T. (2009). XIAP discriminates between type I and type II FAS-induced apoptosis. *Nature*, 460(7258), 1035-1039.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, 26(4), 239-257.
- Kischkel, F. C., Hellbardt, S., Behrmann, I., Germer, M., Pawlita, M., Kramer, P. H., & Peter, M. E. (1995). Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *The EMBO Journal*, 14(22), 5579-5588.
- Kischkel, F. C., Lawrence, D. A., Tinel, A., LeBlanc, H., Virmani, A., Schow, P., ... Ashkenazi, A. (2001). Death receptor recruitment of endogenous caspase-10 and apoptosis initiation in the absence of caspase-8. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(49), 46639-46646.
- Kothakota, S., Azuma, T., Reinhard, C., Klippel, A., Tang, J., Chu, K., ... Williams, L. T. (1997). Caspase-3-generated fragment of gelsolin: Effector of morphological change in apoptosis. *Science*, 278(5336), 294-298.
- Krahling, S., Callahan, M. K., Williamson, P., & Schlegel, R. A. (1999). Exposure of phosphatidylserine is a general feature in the phagocytosis of apoptotic lymphocytes by macrophages. *Cell Death and Differentiation*, 6(2), 183-189.
- Kroemer, G., El-Deiry, W. S., Golstein, P., Peter, M. E., Vaux, D., Vandenabeele, P., ... Nomenclature Committee on Cell Death. (2005). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death and Differentiation*, 12, 1463-1467.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E., Baehrecke, E., ... Melino, G. (2009). Classification of Cell Death 2009. *Cell Death and Differentiation*, 16(1), 3-11.
- Kuranaga, E. (2012). Beyond apoptosis: caspase regulatory mechanisms and functions in vivo. *Genes to Cells*, 17(2), 83-97.
- Kurosaka, K., Takahashi, M., Watanabe, N., & Kobayashi, Y. (2003). Silent Cleanup of Very Early Apoptotic Cells by Macrophages. *The Journal of Immunology*, 171(9), 4672-4679.
- Lauber, K., Bohn, E., Kröber, S. M., Xiao, Y. J., Blumenthal, S. G., Lindemann, R. K., ... Wesselborg, S. (2003). Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. *Cell*, 113(6), 717-730.
- Leventis, P. A., & Grinstein, S. (2010). The Distribution and Function of Phosphatidylserine in Cellular Membranes. *Annual Review of Biophysics*, 39(1), 407-427.
- Li, J., Wang, J. J., Yu, Q., Wang, M., & Zhang, S. X. (2009). Endoplasmic reticulum stress is implicated in retinal inflammation and diabetic retinopathy. *FEBS Letters*, 583(9), 1521-1527.
- Liu, F. T., Newland, A. C., & Jia, L. (2003). Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 310(3), 956-962.
- Lockshin, R. A., & Williams, C. M. (1964). Programmed cell death-II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *Journal of Insect Physiology*, 10(4), 643-649.
- Maiuri, M. C., Zalckvar, E., Kimchi, A., & Kroemer, G. (2007). Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(9), 741-752.

- Muñoz, L. E., Lauber, K., Schiller, M., Manfredi, A. A., & Herrmann, M. (2010). The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(5), 280–289.
- Nagata, S. (2018). Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. *Annual Review of Immunology*, 36(1), 489–517.
- Nagata, S., Hanayama, R., & Kawane, K. (2010). Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells. *Cell*, 140(5), 619–630.
- Pistritto, G., Trisciuglio, D., Ceci, C., Alessia Garufi, & D'Orazi, G. (2016). Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Ageing*, 8(4), 603–619.
- Rao, R. V., Ellerby, H. M., & Bredesen, D. E. (2004). Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death and Differentiation*, 11(4), 372–380.
- Sakahira, H., Enari, M., & Nagata, S. (1998). Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature*, 391(6662), 96–99.
- Salvesen, G. S., & Duckett, C. S. (2002). IAP proteins: Blocking the road to death's door. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(6), 401–410.
- Sano, R., & Reed, J. C. (2013). ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1833(12), 3460–3470.
- Savill, J., & Fadok, V. (2000). Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 407(6805), 784–788.
- Schweichel, J.-U., & Merker, H.-J. (1973). The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*, 7(3), 253–266.
- Segawa, K., & Nagata, S. (2015). An Apoptotic “Eat Me” Signal: Phosphatidylserine Exposure. *Trends in Cell Biology*, 25(11), 639–650.
- Shalini, S., Dorstyn, L., Dawar, S., & Kumar, S. (2015). Old, new and emerging functions of caspases. *Cell Death and Differentiation*, 22(4), 526–539.
- Shibue, T., Takeda, K., Oda, E., Tanaka, H., Murasawa, H., Takaoka, A., ... Tanaka, N. (2003). Integral role of Noxa in p53-mediated apoptotic response. *Genes and Development*, 17(18), 2233–2238.
- Shimizu, S., Kanaseki, T., Mizushima, N., Mizuta, T., Arakawa-Kobayashi, S., Thompson, C. B., & Tsujimoto, Y. (2004). Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nature Cell Biology*, 6(12), 1221–1228.
- Skulachev, V. P. (2006). Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis* 11(4), 473–485.
- Walczak, H. (2013). Death receptor-ligand systems in cancer, cell death, and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a008698.
- Walczak, H., & Sprick, M. R. (2001). Biochemistry and function of the DISC. *Trends in Biochemical Sciences* 26(7), 452–453.
- Wang, H., Sun, L., Su, L., Rizo, J., Liu, L., Wang, L. F., ... Wang, X. (2014). Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein MLKL Causes Necrotic Membrane Disruption upon Phosphorylation by RIP3. *Molecular Cell*, 54(1), 133–146.
- Wei, M. C., Zong, W. X., Cheng, E. H. Y., Lindsten, T., Panoutsakopoulou, V., Ross, A. J., ... Korsmeyer, S. J. (2001). Proapoptotic BAX and BAK: A requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*, 292(5517), 727–730.
- Yang, M.-Y., Chuang, H., Chen, R.-F., & Yang, K. D. (2002). Reversible phosphatidylserine expression on blood granulocytes related to membrane perturbation but not DNA strand breaks. *Journal of Leukocyte Biology*, 71(2), 231–237.
- Zhou, W., & Yuan, J. (2014). Necroptosis in health and diseases. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 35, 14–23.
- Zong, W. X., Lindsten, T., Ross, A. J., MacGregor, G. R., & Thompson, C. B. (2001). BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak. *Genes and Development*, 15(12), 1481–1486.