

Bölüm 3

APOPTOZ

Münevver BARAN¹

Bütün hücreler doğar, çoğalır, farklılaşır ve ölür. Hücrede gerçekleşen bu olaylar bir denge halinde devam eder. Organizmada bir taraftan yeni hücreler sentez edilirken, bir taraftan var olan hücrelerin bir kısmı apoptoz ile yok edilmekte ve böylece doğal denge korunmaktadır (Erdoğan, 2003). Son yıllarda, bu dengenin bozulmasının birçok önemli hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (Mcphie & ark. 2003). Bunun yanı sıra organizmada hücreler çeşitli fizyolojik ve fizyolojik olmayan olaylar ve yaşlanma sonucu da ölebilirler.

Hücrelerde normal gelişim sırasında meydana gelen ölüm olayı Vogt tarafından 1842 yılında tanımlanmıştır. 1965 yılında Kerr değişik ölüm tiplerini tanımlamıştır (Kerr, 1965). 1972 yılında Kerr ve arkadaşları iskemiye maruz kalan dokunun etrafındaki hücre ölümünün nekrozdan farklı olduğunu göstermişlerdir ve buna, ağaç yapraklarının gövdeden ayrılması anlamına gelen “apoptozis” adı verilmiştir (Yunanca’da *apo*: ayrı, *ptosis*; düşen anlamına gelir) (Kerr, Wyllie & Currie, 1972). 1983 yılında Duke ve ark. apoptozda endonükleazların genel olarak DNA kırıklarına neden olduğunu jel elektroforez yöntemi ile gösterilmiş ve böylelikle apoptotik hücre ölümünün ilk biyokimyasal delilleri ortaya çıkmıştır. Bu dönemden sonra hücre ölümü ile ilgili çalışmalar hızla çoğalmıştır (Wyllie & Duvall, 1992). Doğal olarak oluşan

¹ Dr. Öğr. Üyesi Münevver Baran Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Temel Bilimler Anabilim Dalı, munevverbaran@erciyes.edu.tr

hücrelerin hücre zarı üzerinde bulunan fosfatidilserin tespitinde kullanılır. Annexin V proteini, apoptotik hücrelerin dış yüzeyinde açığa çıkan fosfatidilserini bağlar (Vermes & ark, 1995).

Floresan tespiti ve Akış sitometrisi kullanılarak yoğunluğun ölçülmesi hücre ölümünün kantitatif bir değerlendirmesini sağlar. Bununla birlikte, nekroz ve apoptoz arasındaki ayrım, bazı boyalar için her zaman net olmayabilir. Seçilen uygun apoptoz yöntemi, bireysel araştırmacının deneyimine ve imkanlarına bağlı olacaktır (Arden & Betenbaugh, 2004).

Mitokondriyal Test; Mitokondriyal analizler ve sitokrom c salınımı, intrinsik yolun erken evresindeki değişikliklerin tespitine izin verir. Mitokondriden sitokrom c salınımı canlı veya sabit hücrelerde floresans ve elektron mikroskopisi kullanılarak da test edilebilir. Ayrıca, hücrelerde mitokondrinin redoks potansiyelini veya metabolik aktivitesini ölçen diğer mitokondriyal boyalar kullanılabilir. Bax, Bid ve Bcl-2 gibi apoptotik veya anti-apoptotik düzenleyici proteinler, floresan ve konfokal mikroskopi kullanılarak da tespit edilebilir (Elmore, 2007).

KAYNAKLAR

1. Akşit H, Bildik A. Apoptozis. YYÜ Vet Fak Derg. 2008;19(1):55-63.
2. Aral H. Apoptozis. Sendrom. Ocak 1996:33-7.
3. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. FEBS Lett. 2005;579(15):3287-96.
4. Arden N, Betenbaugh MJ. Life and death in mammalian cell culture: strategies for apoptosis inhibition. TRENDS in Biotechnology 2004;22(4):174-80.
5. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. Science. 1998;281:1305-8.
6. Başaran, A. (2015). *Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı*. (9. Baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
7. Bellamy CO, Malcomson RD, Harrison DJ, et al. Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Semin Cancer Biol. 1995;6(1):3-16.
8. Bossy-Wetzel E, Green D R. Detection of apoptosis by Annexin V labeling. Methods Enzymol. 2000;322:15-18.

Güncel Eczacılık Çalışmaları

9. Cohen JJ. Apoptosis To be or not to be. Postgraduate Syllabus (AA-AA-I), 1998; 1:1-19.
10. Elmore S. Apoptosis: A Review Of Programmed Cell Death. Toxicologic Pathology, 2007;35:495-516.
11. Erdoğan BB. Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. Akciğer Arşivi, 2003;4:165-174.
12. Fennell DA, Cotter FE. Controlling the mitochondrial gatekeeper for effective chemotherapy. Br J J-laematol 2000;111:52-60.
13. Fox CK, Furtwaengler A, Nepomuceno RR, et al. Apoptotic pathways in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Liver, 2001;21(4):272-279.
14. Frankfurt OS, Robb JA, Sugarbake EV, et al. Monoclonal antibody to single-stranded DNA is a specific and sensitive cellular marker of apoptosis. Exp. Cell Res. 1996;226:387-397.
15. Giannetti L, Consolo U, Magnoni C, et al. Apoptosis; escaping strategies in human skin cancer. Oncol Rep. 2004;11(2):401-405.
16. Güneş, HV. (2014). *Moleküler Hücre Biyolojisi* (ikinci baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.
17. Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. Trends Biochem Sci. 2007;32(1):37-43.
18. Hacker G. The morphology of apoptosis. Cell Tissue Res. 2000; 301:5-17.
19. Jan R, Chaudhry GE. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. Adv Pharm Bull. 2019;9(2), 205-218.
20. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: Apoptosis Versus Necrosis. Int J Oncol. 2002;21(1):165-70.
21. Kasap. H. Kasap, M. Demirhen, O. Alptekin, D. Lüleyap, Ü. Pazarbaşı, A. Güzel, İ. (2014). *Tıbbi Biyoloji ve Genetik*. (2. Baskı) Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi.
22. Kerr JF. A histochemical study of hypertrophy and ischaemic injury of rat liver with special reference to changes in lysosomes. J Pathol Bacteriol. 1965;90:419-435.
23. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis. A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer, 1972;26(4):239-257.
24. Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death apoptosis. Eur J Endocrin, 1998;138(5): 482-491.
25. Kressel M, Groscurth P. Distinction of apoptotic and necrotic cell death by in situ labelling of fragmented DNA. Cell Tissue Res 1994;278(3):549- 56.
26. LeBlanc AC. Natural cellular inhibitors of caspases. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003;27(2):215-29.
27. McCarthy NJ, Evan GI. Methods for detecting and quantifying apoptosis.

- Curr.Top.Dev.Biol. 1998;36:259–278.
28. McPhie D L, Coopersmith R, Hines-Peralta A, et al. DNA synthesis and neuronal apoptosis caused by familial alzheimer disease mutants of the amyloid precursor protein are mediated by the p21 activated kinase PAK3. *The Journal of Neuroscience*, 2003;23(17):6914–27.
 29. Mis L, Aslı Çilingir Yeltekin. Apoptosis. *BEU Journal of Science*. 2014;3(1),102-112.
 30. Mountz JD, Zhou T. (2001). *Apoptosis and Autoimmunity*. In: Koopman WJ ed. *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams & Wilkins.
 31. Nagata S: Apoptosis by death factor. *Cell*, 1997;88(3):355-365.
 32. Offer H, Erez N, Zurer I, et al. The onset of p53-dependent DNA repair or apoptosis is determined by the level of accumulated damaged DNA. *Carcinogenesis*. 2002;23(6): 1025-32.
 33. Otsuki Y, Li Z, Shibata M. A. Apoptotic detection methods—from morphology to gene. *Prog Histochem Cytochem*. 2003;38:275–339.
 34. Palmer AM, Greengrass PM, Cavalla D. The role of mitochondria in apoptosis. *Drug News Perspect*. 2000;13(6);378-384.
 35. Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol*. 2002;167(1):269-71.
 36. Ross MH, Pawlina W. *Histology a text and atlas*. 6th edition. London: Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins; 2011.p.93-97.
 37. Schuler M, and Green DR. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem Soc Trans* 2001;29,684–8.
 38. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathology Annual*, 1982;17:229-59.
 39. Sheikh MS, Fornace AJ Jr. Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol*. 2000;182:171-81.
 40. Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E, et al. Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(6): 821-831.
 41. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H., et al. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of fosfatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled AnnexinV. *J.Immunol. Meth*. 1995;184(1):39–51.
 42. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cells response to p53. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:594-604.
 43. Wyllie AH, Duvall E. Cell death. In: McGee JO'D, Issacson PG, Wright N, eds. *Oxford Textbook of Pathology*, vol 1. USA, Oxford University Press. 1992: 142-147.