

## APOPTOSİSİN BİYOKİMYASAL ÖNEMİ

Ayla ÖZCAN\*

Emine ATAKIŞI\*

Geliş Tarihi : 22.07.2002

**Özet:** Apoptosis, hücre zarındaki bileşiklerin azalması, kromatinin yoğunlaşması, mitokondriyal şişme ve makrofajlar ya da organın komşu hücreleri tarafından hücrenin fagositik olarak ortadan kaldırılmasıyla morfolojik olarak karakterize edilmiştir. Programlanmış hücre ölümü olarak da bilinen apoptosisin, hem embriyonel gelişimde hem de olgun dokuların bütünlüğünün sağlanmasında önemi büyüktür. Romatoid artrit, kanser, viral enfeksiyonlar gibi hastalıklarda hasarlı, enfekte ya da neoplastik hücrelerin ortadan kaldırılması için apoptosis organizmanın savunma sistemi olarak rol oynamaktadır. Diğer yandan apoptosisin aşırı meydana gelmesi sonucu iskemik kalp hastalığı, AIDS ve nörodejeneratif (alzheimer, parkinson vb.) hastalıklar da oluşabilmektedir. Bu derlemede apoptosisle ilgili son yıllardaki bilgilerin sunulması amaçlandı.

**Anahtar sözcükler:** Apoptosis, Biyokimya.

### Biochemical Importance of Apoptosis

**Summary:** Apoptosis has morphologically been characterised by decrease of compounds in the cell membranes, chromatin condensation, mitochondrial swelling, DNA cleavage and phagocytosis of the cell by the macrophages or adjacent cells. Apoptosis, also known as programmed cell death, is important in both embryonal development and maintenance of the structure of the mature cells. It plays a role as defence system of the organism by removing the damaged, infected or neoplastic cells in various diseases including rheumatoid arthritis, cancer, and viral infections. On the other hand, ischemic heart disease, AIDS, and neurodegenerative diseases (Alzheimer, parkinson etc.) might occur as a result of higher rates of apoptosis. In this review, it has been purposed to present recent data with apoptosis.

**Key words:** Apoptosis, Biochemistry.

### GİRİŞ

Yaşayan her canlı gibi, yaşayan her hücre de kendi çevresiyle sürekli uyum içindedir. İnsan nasıl çevresiyle uyum içindeyken ayakta kalabiliyor, uyumsuzluk anında ölüyorsa, vücudumuzdaki her hücre de çevresiyle uyum halinde yaşamak ve zamanı gelince kaybolmak (ölmek) zorundadır. Hücre işlevleri, canlının bir hücreden bir beden oluşturabilmesi ya da çevreden gelen zararlı etkenlerden (virüsler, kimyasal toksik maddeler, güneş ışınları vb.) kendini koruyabilmesi açısından çok önemlidir. Her hücre, organizmayı ayakta tutabilmek için gereken davranış seçmek durumundadır. Hücre yenilenmesi ya da vücudun gereksinmelerine göre bazı dokularda gerekli yeni yapılanmalar (örneğin genç kızlarda meme dokusunun gelişmesi ve menapoz sonrasında küçülmesi) için çoğalma-farklılaşma-ölüm programlarının sürekli düzenlenmesi gerekmektedir. Bu ölüm programları nekrotik ölümden farklıdır. Apoptosisin nekrozdan en önemli farkı, dokuda bir yangı meydana gelmemesi, diğeri ise genlerle kontrol edilen bir olay olmasıdır<sup>1,2</sup>. Apoptosis mekanizmasında rolü olan genlerle ilgili çalışmalar özellikle *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) nematodu üzerinde yapılmıştır. *C. elegans*da apoptosisin kontrol eden *ced-3*, *ced-4* ve *ced-9* olmak üzere üç gen tesbit edilmiştir. *Ced-3* ve *ced-4* genleri,

apoptosisi aktive eden proteinleri, *Ced-9* geni ise engelleyen proteinleri üretir. Memelilerde de; *C. elegans*'da tesbit edilen bu genlere karşılık aynı görevi yapan genler mevcuttur<sup>2</sup>. Bunlardan *bcl-2* geni apoptosisin inhibitörü olup, *ced-9* ile homologdur. *P53* geni *p53* proteinini kodlar ve eğer DNA tamirinde bir başarısızlık olursa, apoptosisi başlatabilir. *c-Myc* onkogeni tarafından kodlanan bir protein olan *c-Myc* bir transkripsiyon faktörüdür. Büyüme faktörlerinin kullanılmasını sağlayarak hücre çoğalmasını artırır. Molekül ağırlığı 43kDa olan *fas* proteini hücre yüzeyindeki *fas* reseptörüne bağlanır. Yapılan moleküler çalışmalar sonucu apoptotik yanıtın, *fas* reseptörünün C-terminaline (karboksil ucu) yakın olan yaklaşık 80 aminoasitlik bir bölgesinin (ölüm bölgesi= death domain) uyarılması ile başladığı anlaşılmıştır<sup>3</sup>.

Henüz çok yeni bir konu olan apoptosisin tam olarak aydınlatılması, günümüzde tedavi olanakları çok kısıtlı ve mekanizmaları çok iyi bilinmeyen bazı hastalıkların anlaşılmasını ve bunlara yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Üreme üzerine etkili olduğundan hayvancılıkta ekonomik fayda sağlamada da apoptosisden yararlanılmalıdır. Bu derlemede apoptosisle ilgili son yıllardaki bilgilerin sunulması ile araştırmacıların ilgisinin bu konuya çekilerek etkili çözüm yollarının bulunmasını

\* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE



sağlamak amaçlanmıştır.

### APOPTOSİSDE GÖRİLEN BİYOKİMYASAL DEĞİŞİMLER

Apoptosisde en karakteristik biyokimyasal değişim endonükleaz enzimlerinin aktivasyonudur (3).  $Ca^{+2}$  bağlı endonükleazlar oligonükleotidleri parçalayarak DNA kırıkları ve DNA yıkımına neden olurlar. Apoptosisde aktivitesi artan transglutaminaz enzimi, apoptotik hücrelerin diğer hücrelerle bağlantılar oluşturabilme yeteneğinin bozulmasında rol oynamaktadır<sup>2</sup>.

Hedef hücrelerin dokudaki yerleşmelerine bağlı olarak prostaglandinler hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik fonksiyonlar gösterirler. Prostaglandinler, midede mukoza bütünlüğünü korumak için asit sekresyonunu inhibe ederek, mukus ve bikarbonat sekresyonunu uyararak, mast hücre aktivasyonunu inhibe ederek, mukozal kan akışını koruyarak, damar endoteline lökosit bağlanmasını azaltarak ya da arttırarak ve böylece anemiyi önleyerek, apoptosisi inhibe ederler<sup>4</sup>.

Glukokortikoidler hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinde bir artışa sebep olarak, DNA kırılanmasını uyarırlar. Dolayısıyla apoptosise neden olurlar<sup>2</sup>. Cohen ve ark. farelerde yaptıkları bir çalışmada glukokortikoidlerin timositlerde DNA kırılanmasını uyardığını görmüşlerdir<sup>5</sup>.

Balık yağlarında yüksek seviyelerde bulunan, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin meme, kolon ve olasılıkla prostat kanseri gibi kanserlere karşı koruyucu etki gösterdiğini belirten hem epidemiyolojik hem de deneysel veriler vardır. Bu çalışmalarda Omega 3-yağ asitlerinin apoptosisi uyarıcı etkisinin olduğu görülmektedir<sup>6</sup>.

Apoptosisde rol oynayan önemli enzimlerden biri de proteazlardır ve kaspazlar olarak bilinirler<sup>2</sup>. Kaspazlar sisteinil aspartat türevi olup, EC: 3.4.2.2 olarak kodlanmışlardır. Bu proteazlar ölen hücrelerde yüksek bir spesifiklikle proteolitik molekül ayrılması olaylarıyla ilgilidirler<sup>7,8</sup>. Kaspazlar, çeşitli uyarılar tarafından uyarılan, bcl-2, bax ve olası diğer onkojenler tarafından düzenlenen apoptosisin son safhasıyla ilgilidir<sup>9</sup>.

### EMBRYONAL DÖNEMDE FİZYOLOJİK APOPTOSİS

Embriyonik gelişimde ve olgun dokuların bütünlüğünün sağlanmasında apoptosisin önemi büyüktür. Memelilerde doğumdan önce parmak ara-

larındaki zarın ortadan kalkması, sinir sistemi gelişimindeki programlı hücre ölümü, kan damarlarının azalması, fötusun cinsel gelişimi sırasında duktus sistemlerinin gerilemesi örnek olarak verilebilir<sup>1</sup>.

Franz ve ark., civciv ve ördek embriyoları üzerine yaptıkları bir çalışmada hem civciv hem de ördek embriyolarında interdigital bölgede apoptosise meydana geldiğini görmüşler ancak farklı olarak ördekte apoptosise bir perde oluşumuna, civcivde ise tırnakların tamamen şekillenmesine izin verecek şekilde oluşmuştur<sup>10</sup>.

Merkezi sinir sisteminde meydana gelen çok sayıda nöron, kavşak oluşumu ve gelişimiyle seyreden yeniden yapılanma sırasında ölür<sup>11</sup>. Embriyonal dönemde bazı teratojen etkiler apoptosise mekanizmasında bozukluk meydana getirerek kongenital anomalilere neden olabilir<sup>12</sup>.

### POSTNATAL YAŞAMDA FİZYOLOJİK APOPTOSİS

Hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki kontrollü denge, çok hücreli organizmalarda hücre sayısının homeostatik korunması için önemlidir<sup>7</sup>. Olgun dokuların bütünlüğünün sağlanması, hücre sayısının sabit tutulması ve hasarlı hücrenin yok edilmesi apoptosise ile sağlanır. İnsanda kemik iliğinde kan hücre üretiminin dengede tutulabilmesi için, günde  $5 \times 10^{11}$  kadar kan hücresi apoptosise yolu ile sirkülasyondan uzaklaştırılır<sup>2</sup>. Meme involüsyonunda ve menstruel siklus sonunda korpus luteumun involüsyonunda apoptosise görülür<sup>12</sup>. Sütten kesilen dişilerin meme bezlerinde ve kastrasyon yapılmış erkeklerin prostat bezlerinde hormonal uyarının ortadan kalkması sonucu bu bezlerin involüsyonu gerçekleşir<sup>13</sup>.

Laktasyon, meme bezinin düzenli emzirilme veya sağılmasına bağlıdır. Yavruyu sütten kesme sonrasında süt üreten meme epitel hücreleri apoptosise uğrar ve fagositler tarafından ortadan kaldırılır<sup>14</sup>. Lund ve ark. BALB/c farelerinin meme bezlerinde yaptıkları bir çalışmada, laktasyondan sonra meme involüsyonunun ikinci gününden itibaren apoptosise meydana gelmeye başladığını tesbit etmişlerdir<sup>15</sup>.

Rueda ve ark. östrus siklusunun orta luteal fazında (10. Gün) gebe olmayan koyunlara verdikleri tek doz  $PGF_{2\alpha}$ 'nın, hem fonksiyonel (progesteron yokluğu) hem de yapısal (apoptosise) olayları hızla başlattığını görmüşlerdir<sup>16</sup>.

Testisteki kontrol sistemleri arasında apoptosise, sperm sayısının kontrolünde defektli ve bozuk ga-



metlerin eliminasyonunda önemlidir<sup>17</sup>.

### PATOLOJİK DURUMLARDA APOPTOSİS

**Diyabet:** İnsuline bağlı diyabetes mellitus (IDDM), insülin salgılayan pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün yıkılımı sonucu oluşur. Hastalığın başlangıcında  $\beta$ -hücreleri neredeyse tamamen kaybolmuştur<sup>18</sup>  $\beta$ -hücrelerinin yıkılımının moleküler mekanizması çok az anlaşılabilmiştir. Bu mekanizmaların anlaşılması sadece IDDM ve diğer otoimmün hastalıkların patogenezi için değil, aynı zamanda bu hastalıkların önlenmesindeki etkili gelişmeler için de önemlidir.  $\beta$ -hücrelerinin gelişimsel neonatal apoptosisi nonobez diyabetik fare (NOD) ve biobreeding (BB) ratlarda da gözlenmektedir ve bu hücrelerin yıkılımında lokal olarak üretilen ROT (Reaktif oksijen türleri)'un bir rolü olduğu öne sürülmektedir<sup>19</sup>.

Tip I diyabetli hastalardaki in vivo veriler, diyabette meydana gelen ketozisin apoptosisi uyarabileceğini ve tip I diyabetteki monositlerin yaşama kabiliyetini azaltabileceğini göstermektedir. Tip I diyabette periferik kan monosit sayısı düşük olduğundan, monositler tarafından salgılanan makrofajların sayısı da az olur ve lipid ile kolesterol bu az sayıdaki makrofajlar tarafından ortadan kaldırılamadığı için de hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi meydana gelir<sup>20</sup>.

**Parkinson Hastalığı:** Nörotoksin 1-metil, 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve metaboliti olan 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP+)'un dopaminergic nöronlar içerisine seçici olarak salınmasından sonra insan ve primatlarda parkinson hastalığı meydana gelmektedir.

Nöronal hücre ölümünün apoptosisi ya da nekrozis yoluyla olup olmadığını teşhis etmek oldukça zordur. Bununla birlikte nöronal apoptosinin parkinson hastalığındaki nigral hücre ölümü ve apoptotik moleküller arasında bir ilişkisi olduğunu ileri süren bir çok raporda belirtildiği gibi bu hastalıkta önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. Mitokondriyal solunum yetmezliği ve oksidatif stresin de parkinson hastalığındaki nigral nöronal ölümle ilgili olduğu düşünülmektedir<sup>21</sup>.

**Alzheimer Hastalığı:** Nöronal hücre ölümü, nörofibriller iplikler ve amiloid  $\beta$ -peptid ( $A\beta$ ) birikimi alzheimer hastalığının patolojisini tanımlamaktadır.  $A\beta$  nörotoksiktir ve nöronal apoptosisi uyarır. Genel olarak Alzheimer hastalığının tüm genetik formlarında, amiloid prekürsör proteininin (APP) proteolitik yıkımı sırasında 40 aminoasit uzunluğundaki  $A\beta$ 'nin fazla üretildiği gözlenmiştir. Blanch ve ark. yaptıkları çalışmalarda insan primer sinir hücresi

kültürlerinde sağlıklı nöronlara göre hastalarda 2-4 kat daha fazla  $A\beta$  üretimini apoptosise bağlamışlardır<sup>22</sup>.

**Bağışıklık Sisteminde Apoptosis:** Apoptosis vücudun bağışıklık kazanmasında etkili olmaktadır. Bunun için bir bütün olarak organizmaya zarar verecek hale gelen hücreler seçime tabii tutulur. Bu duruma sitokin azalmasına bağlı T ve B lenfositlerin ortadan kaldırılması, timusun gelişimi sırasında otoreaktif T hücrelerinin harabiyeti gibi olaylar örnek verilebilir<sup>2</sup>. Apoptosis ve nekroz gibi olaylara lenfoid organlarda rastlanmıştır. Örneğin Infectious Bursal Disease Virus (IBDV) enfeksiyonundan sonra bursa fabriciusda nekroz veya apoptosis nedeniyle lenfoid hücrelerin azalmış olduğu görülmüştür. Bir çok farklı hücre türü apoptosise gider ancak olgunlaşmamış B ve T hücreleri apoptotik hücre ölümüne daha hassastır<sup>18</sup>.

**Foliküler Atresia:** Memelilerde bir ovaryum folikülünün büyüme ve gelişmesi, ya ovulasyon olana kadar ya da atresia olarak bilinen dejeneratif bir sürece girene kadar devam eder. İn vivo olarak foliküllerin ya tek ya da kombinasyonları halinde bir çok faktöre (büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar) maruz kalması sonucu granuloza hücrelerinde apoptosinin uyarılmasına ve sonra da antral foliküllerin atresiasına neden olur<sup>23</sup>.

Atresianın bir çok morfolojik karakterleri, apoptosisi göstermektedir. Koyunda foliküler thecal atresianın apoptosisi gösterilmiştir<sup>24</sup>. Benzer olarak ratların foliküler atresiasında granuloza hücrelerinin ölümü sırasında apoptotik cisimciklerin görüldüğü rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Yine başka bir çalışmada kanatlı ve domuz ovaryumlarındaki foliküler atresia da apoptosinin olası rolü tayin edilmiştir<sup>26</sup>.

İn vivo ve in vitro olarak uterus epitelindeki apoptotik süreç üzerine östrojen ve progesteronun olası bir inhibitör etkisi, atretik foliküllerde ispatlanabilmektedir<sup>27</sup>.

**Viral Enfeksiyonlarda Apoptosis:** Virus ile enfekte olan hücrelerde, yeni virus partiküllerinin üretimini önlenmesi ve dolayısıyla virusun konakçı organizmada yayılarak zarar vermesini engellemek için apoptosis mekanizmaları faaliyete geçerek enfekte olan hücreleri ortamdaki uzaklaştırır<sup>2</sup>. Apoptosis hücre içi bakterilere karşı da bir savunma mekanizması olabilir<sup>28</sup>. Sepsis sırasında ortama salınmış olan bakteri ürünleri ve sitokinler, polimorfonükleer (PMN) apoptosisini erteleyebilir ve ertelenmiş PMN apoptosisi ciddi klinik sepsis ile ilgilidir<sup>29</sup>. Sepsis sırasında tümör nekroz faktör (TNF) ve yangı meydana getiren interlökin-1 gibi sitokinler fazla salgılır<sup>30</sup>.



Long ve ark'nın inekler üzerine yaptıkları bir çalışmada bu ineklerin sol meme lobuna E.coli enjeksiyonundan sonra, enfekte olmayan meme loblarına kıyasla enfekte olanlarda apoptotik hücre sayısında önemli derecede artış bulmuşlardır. Enjeksiyondan 24 ve 72 saat sonra apoptosis olayını düzenleyen proteinlerden biri olan bax miktarında ve yine bu olayda rol alan interlökin 1- $\beta$  dönüştürücü enzim aktivitesinde bir artış tesbit etmişlerdir<sup>31</sup>.

Sığırlarda solunum hastalıklarının en büyük sebebi olan Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV) enfeksiyonu epitel hücre ölümü ve yangıyla ilgilidir. Cristina ve ark. MDBK hücre kültüründe BRSV enfeksiyonunun apoptosise yol açtığını bulmuşlardır<sup>32</sup>. Apoptosis viral genlere veya hücresele uyarılara cevap olarak başlatılabilir. Enfekte hücrelerden (p25 virus proteini veya virusun tamamı) veya diğer yangı hücrelerinden salınan çeşitli faktörler (sitokinler) komşu enfekte olmayan hücrelerde indirek olarak apoptosise uyarabilir. Apoptosis, direk ya da indirek mekanizmalarla virus yayılmasını inhibe ederek ya da yavaşlatarak önemli bir konakçı savunması olabilir<sup>33</sup>.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, periferel kan CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerinin sayısında ilerleyen bir azalma meydana getirerek AIDS hastalığına neden olmaktadır. T hücre sayısının azalması *in vitro* olarak uyarılmış lenfosit apoptosisinin derecesiyle ilgilidir. Feline immunodeficiency virus (FIV) enfeksiyonundan sonuçlanan kedi AIDS'inde de TNF- $\alpha$ 'nın fazla üretimini kronik olarak FIV enfekte hücrelerde apoptosise uyardığı rapor edilmiştir. Apoptosis FIV'de tanımlandığı gibi bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır<sup>34</sup>.

**Tümör Oluşumunda Apoptosis:** Kansereleşmeye yol açabilecek mutasyonlar da apoptosise sebep olur<sup>2</sup>. Tümör oluşumu sürecinde önemli olabileceği düşünülen bir sınıf gen programlanmış hücre ölümünde rol oynar. Bunlara örnek olarak bcl-2 ve p53 verilebilir. Bcl-2 geni bir çok faktör tarafından uyarılan apoptosise inhibe eder. p53 ise apoptosise uyarır<sup>35</sup>. Tümör hücrelerindeki genetik hasar, p53 proteinini kodlayan genin aktivitesini kaybetmesine veya hatalı p53 proteini sentezlenmesine yol açabilir. Her iki durumda da programlı hücre ölümü gerçekleşemez ve tümör hücreleri çoğalmaya devam ederek tümör büyür. Halbuki p53 geni görevini yapabilse kodlayacağı p53 proteini, kanserli hücreyi interfaz evresinin G1 fazında durdurarak bölünmeye engel olur ve sonunda kanserli hücre ölür. Böylece tümör büyümesi engellenir. Eğer tümör hücreleri kendi haline bırakılırsa ölmez ve çoğalmaya devam ederler<sup>2</sup>.

Normal apoptotik mekanizmaların düzensizliği kanser hücrelerine bir büyüme avantajı sağlar. Kemoterapi, radyasyonla sağaltım ve hormon tedavisi içeren meme kanseri tedavileri, kanserli hücre ölümüne sebep olan apoptotik mekanizmaları uyarır. TNF reseptör ailesindeki reseptörlerin aktivasyonu meme kanser hücrelerinde apoptosise uyararak için özel bir mekanizma sağlar<sup>36</sup>.

İnhibin ve aktivin hipofizden salınan folikül uyarıcı hormonun salınımını düzenleyen protein hormonlar olup, bunlardan aktivin A multiple myelomayı da içeren çeşitli kanser hücrelerinde apoptosise uyardığından dikkat çeker. Bir çok idrar proteini, tümör hücreleri ya da damar endotelinde apoptosise uyarılmasıyla tümör gerilemesine sebep olabilir<sup>37</sup>.

**Serbest Radikal Oluşumunda Apoptosis:** Oksidatif stres, nekroz veya apoptosis yoluyla hücreleri öldürür. Normal koşullarda mitokondri ROT'a karşı etkili bir biyokimyasal savunma mekanizmasına sahiptir. Bu sistem; redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz (SOD), E ve C vitaminlerinden oluşur<sup>38</sup>.

Mikrozomal monooksijenaz (MMO)'ın, apoptosise uyarılması ve başlamasıyla ilgili olarak ROT'u meydana getiren bir düzenleyici olduğu düşünülmektedir. Apoptosise uyarılmasında sitokrom c' nin bir rolü olduğunun bulunmasıyla bu hipotez desteklenmiştir<sup>39</sup>. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde apoptosise gelişimi için önemli bir uyarıdır. Sepsiste fazla oksijen tüketimi, ROT'un meydana gelmesine neden olur. Benzer olarak lipid peroksidler ve tiol bileşikler gibi oksidanlar bir çok *in vitro* deneylerde apoptosise sebep olmuştur<sup>40</sup>. Mitokondriden kaspaz aktivasyonunu başlatan sitokrom c salınımının direkt ya da indirekt ROT hareketiyle ilgili olduğu görülmüştür<sup>31</sup>. ROT' un apoptosise uyardığı hipotezini destekleyen birçok araştırma vardır. Örneğin; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ya da lipid peroksidleri gibi eksojen oksidanlarla hücrelerin direkt muamele edilmesi bu hücrelerde apoptosise arttırmaktadır. Yine GSH, katalaz, SOD, fosfo-lipid hidroperoksit ve GSH-Px gibi çeşitli hücresele antioksidanlar apoptosise önlemektedir<sup>41</sup>.

**Alkolizm ve Apoptosis:** Uzun süre fazla miktarda alkol tüketen bireylerde hücre ölümü görülür (apoptosis veya nekrozis). Hepatosit apoptosise etanol ile uyarılmış karaciğer hasarının patofizyolojisinde önemini ileri süren veriler giderek artmaktadır<sup>41,42</sup>. Hepatosit apoptosise başlamasına neden olan sitokrom p<sup>450</sup> 2E1, hücre iletişimde rol oynayan sitokinler, oksidatif stres ve demir metabolizmasındaki değişimler gibi bir çok faktör alkol tüketimi ile etkilenir<sup>43</sup>. Etanol metabolizmasının toksik ürünü olan asetaldehit ta-



rafından folik asitin direk oksidatif yıkımını yapılan çalışmalar göstermektedir. Folat ve metiyonin metabolizmasındaki etanolle uyarılmış değişiklikler DNA metilasyonu için gerekli olan metil gruplarının kullanılabilirliğini azaltır. Yapılan çalışmalarda fosfolipidlerin en önemli üyesi ve metil grubu kaynağı olan kolinin eksikliğinde apoptosisin uyarıldığı gösterilmiştir<sup>42</sup>.

Son yıllardaki çalışmalar alkolik hepatitisi hastalardaki ciddi klinik belirtiler ile apoptosisin şiddeti arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir<sup>44</sup>. TNF  $\alpha$  ile uyarılmış apoptosis, alkolle artırılır. Bu olay muhtemelen, TNF  $\alpha$  ile uyarılmış apoptotik mekanizma ve etanol metabolizmasının bir sonucu olarak oluşan apoptosis arasındaki sinerjetik bir ilişkiyi yansıtır<sup>45</sup>.

*Diğer Nedenlere Bağlı Apoptosis:* X ışınları<sup>5</sup>,  $\gamma$ -radyasyon ya da alkilenmiş ajanlar<sup>8</sup> gibi hücrenin kendi içinden veya hücre dışından gelen başka etkenler sonucu, hücre DNA'sında büyük harabiyetlere yol açabilecek mutasyonlar ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda etrafına zarar verebilecek bu hücrelerin, ortamdaki uzaklaştırılması için, apoptosis mekanizması devreye girer.

Sun ve ark. ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada karbon tetraklorürün karaciğerde kaspaz-3'ün aktivasyonunu arttırarak apoptosis oluşturduğunu görmüşlerdir<sup>46</sup>.

Sonuç olarak, bir olaylar zinciri halinde başlayıp sona eren apoptosis mekanizmasında bu bilinenlerin dışında açıklığa kavuşması gereken pek çok nokta bulunmaktadır. Moleküler çalışmaların hızla ilerliyor olması bu mekanizmanın tam olarak anlaşılmasını sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1 **Bulay O:** Genel Patoloji. Antip A.Ş., Ankara, 1995.
- 2 **Başaran A:** Tıbbi Biyoloji. Beşinci Baskı, Nobel Güneş Tıp Kitabevi, Bursa, 1999.
- 3 **Marie J, Staunton MB, Eoin F, Gaffney MD:** Basic concepts and potential significance in human cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 122: 310-319, 1998.
- 4 **Atay S, Tarnawski AS, Dubois A:** Eicosanoids and the stomach. *Prostaglandins /Other Lipid Mediators*, 61: 105-124, 2000.
- 5 **Compton MM:** Programmed cell death in avian timocytes: role of the apoptotic endonuclease. *Poult Sci*, 72: 1267, 1993.
- 6 **David PR and Jeanne MC:** Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharm Therap*, 83: 217-244, 1999.
- 7 **Patrizia A, Zerihun A, Annelies V, Jackie RV, Wilfried M, Peter DW:** Apoptotic and anti-apoptotic signaling pathways induced by photodynamic therapy with hypericin. *Advan Enzyme Regul*, 40: 157-182, 2000.
- 8 **Sumulson ME, Simbulan RCM, Boulares AH, Yakovlev A:** Roles of poly (ADP-Ribosylation) and parp in apoptosis, DNA repair, genomic stability and functions of p53 and E2F-1. *Advan Enzyme Regul*, 40: 183-215, 2000.
- 9 **White E:** Life, death and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev*, 10: 1-15, 1996.
- 10 **Franz TA, Kidson SH:** Mapping of interdigital apoptosis in the chick and duck hindlimb. *Embryology*, 93(2):85-94, 1997.
- 11 **Ganong WF:** Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. Beşinci Baskı. Barış Kitabevi, İstanbul, 1999.
- 12 **Yenerman M:** Genel Patoloji-1. Tayf Ofset, İstanbul, 1994.
- 13 **Furlong EEM, Keon NK:** Expression of a 74-kDa nuclear factor 1 (NF1) protein is induced in mouse mammary gland involution. *SA J Sci*, 271(47): 29688-29697, 1996.
- 14 **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.
- 15 **Lund LR, Romer J, Thomasset N, Solberg H, Pyke C, Bissell MJ, Dano K:** Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: Proteinase-independent and dependent pathways. *Development*, 122(1): 181-93, 1996.
- 16 **Rueda BR, Hendry IR, Tilly JL:** Accumulation of caspase-3 messenger ribonucleic acid and induction of caspase activity in the ovine corpus luteum following prostaglandin F $\alpha$  treatment in vivo. *Biol Repr*, 60:1087-1092, 1999.
- 17 **Ford WCL:** Biological mechanisms of male infertility. *The Lancet*, 357:21, 1223-1224, 2001.
- 18 **Vandenberg TP:** Acute infectious bursal disease in poultry: a review. *Avian Pathology*, 29(3): 175-200, 2000.
- 19 **Colucci F, Bergman ML, Gonçalves CP, Clio CM:** Apoptosis resistance of nonobese diabetic peripheral lymphocytes linked to the IDD5 diabetes susceptibility region. *Proc Natl Acad Sci*, 94: 8670- 8674, 1997.
- 20 **Jain SK, Kannan K, Mcvie R:** Effect of hyperketonemia on blood monocytes in type-1 diabetic patients and apoptosis in cultured U937 monocytes. *Antiox Red Sign*, 1(2): 211-219, 1999.
- 21 **Mochizuki H, Hayakawa H, Migita M:** An AAV-derived apaf-1 dominant negative inhibitor prevents MPTP toxicity as antiapoptotic gene therapy for parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 98(19): 10918-10923, 2001.
- 22 **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.
- 23 **Hughes FM, Gorospe WC:** Biochemical identification of apoptosis (programmed cell death) in granulosa cells: evidence for a potential mechanism underlying follicular atresia. *Endocrinology*, 129(5): 2415-2422, 1991.
- 24 **O'Shea JD, Hay MF, Cran DG:** Ultrastructural changes in the theca interna during follicular atresia in sheep. *J Reprod Fertil*, 54: 183-187, 1978.
- 25 **Hirshfield AN:** Rescue of atretic follicles in vitro and in vivo. *Biol Reprod*, 40:181-190, 1989.
- 26 **Tilly JL, Kowalski KI, Johnson AL, Hsueh AJW:** Involvement of apoptosis in ovarian follicular atresia and post ovulatory regression. *Endocrinology*, 129: 2799-2801, 1991.
- 27 **Hurwitz A, Adashi EY:** The ovary. Raven Press LTD., New York, 1993.
- 28 **Wang M, Qureshi N, Soeurt N, Splitter G:** High levels of nitric oxide production decrease early but increase late survival of Brucella abortus macrophages. *Microb Pathog*, 31 (5): 221-230, 2001.
- 29 **Jon BK, Madhavi JR, Janice AS:** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways. *J Immunology*, 164 (8): 4286-91, 2000.
- 30 **Freeman BD, Reaume AG, Swanson PE:** Role of CuZn superoxide dismutase in regulating lymphocyte apoptosis during sepsis. *Crit Care Med*, 28(6): 1701-1708, 2000.

- 31 **Long E, Capuco AV, Wood DL, Sonstegard T:** Escherichia coli induces apoptosis and proliferation of mammary cells. *Cell Death Differ.* 8(8): 808-16, 2001.
- 32 **Cristina J, Yunus AS, Rockemann DD, Samal SK:** Bovine respiratory syncytial virus can induce apoptosis in MDBK cultured cells. *Vet Microbiol.* 83(4): 317-20, 2001.
- 33 **Sur JH, Doster AR, Osorio FA:** Apoptosis induced in vivo during acute infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Pathol.* 35: 506-514, 1998.
- 34 **Holznagel E, Lehmann RH, Luetenegger CM, Allenspach K:** The role of in vitro-induced lymphocyte apoptosis in feline immunodeficiency virus infection: correlation with different markers of disease progression. *J Virology.* 72(11): 9025-9033, 1998.
- 35 **Eissa S, Labib R, Khalifa A, Swelam N, Khalil F, El-shenawy AM:** Regulators of apoptosis in human breast cancer. *Clin Biochem.* 32(5): 321-326, 1999.
- 36 **Maccon M, Keane SA, Etnenberg MM:** Chemotherapy augments trail-induced apoptosis in breast cell lines. *Cancer Res.* 59: 734-741, 1999.
- 37 **Pati S, Lee Y, Samaniego F:** Urinary proteins with pro-apoptotic and antitumor activity. *Apop Klu Acad Pub.* 5: 21-28, 2000.
- 38 **Kannan K and Jain SK:** Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology.* 7(27): 153-163, 2000.
- 39 **Dimitri RD:** Microsomal monooxygenase in apoptosis: Another target for cytochrome c signaling? *Trends in Biochemical Sci.* 26(3): 155-160, 2001.
- 40 **Simon HU, Yehia AH, Schaffer FL:** Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apop Klu Acad Pub.* 5(5): 415-418, 2000.
- 41 **Abadie NA, Gouaze V, Salvayre R:** Ceramide in apoptosis signaling: relationship with oxidative stress. *Free Rad Biol Med.* 31(6): 717-728, 2001.
- 42 **Neuman MG, Shear NH, Cameron RG, Katz G, Tribelli C:** Ethanol-induced apoptosis in vitro. *Clin Biochem.* 32(7): 547-555, 1999.
- 43 **Amin A, Nanji MD, Sturmhöfel SH:** Apoptosis and necrosis. *Alcohol Health & Research World.* 21(4): 325-330, 1997.
- 44 **Wu J, Liu SL, Zhu JL, Norton PA, Nojiri S:** Roles of tissue transglutaminase in ethanol-induced inhibition of hepatocyte proliferation and 1-adrenergic signal transduction. *J Biol Chem.* 275(28): 22213-22219, 2000.
- 45 **Steward JD, Day CP:** Alcoholic liver disease: New insights into mechanism and preventative strategies. *Trends in Molecular Medicine.* 7(9): 408-413, 2001.
- 46 **Sun F, Hamagava E, Tsutsui C, Ono Y, Ogiri Y, Kojo S:** Evaluation of oxidative stress during apoptosis and necrosis caused by carbon tetrachloride in rat liver. *Biochim Biophys Acta.* 1535: 186-191, 2001.