

HÜCRE İNTİHARI

Hücreler, vücut sağlıklı olsun ya da olmasın, kendi kendilerini apoptosis adı verilen ve vücudun normal işlevlerini yerine getirmesinde önemli yeri olan bir işlemle öldürürler.

Doç. Dr. Adil Denizli
H.Ü. Kimya Böl.
Biyokimya ABD Başkanı
Ahmet Gürzumar
H.Ü. Biyomühendislik ABD

Çok hücreli canlıların yaşamlarını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmeleri, yeni hücre oluşturmaları kadar gereksiz ve zarar görmüş hücrelerini ortadan kaldıracaklarına bağlıdır. Apoptosis adı verilen bu önemli işlemin mekanizması uzun zamandan beri araştırılma da kayda değer ilerleme son yıllarda gerçekleşmiştir. Apoptosis düzeni ile, kanser, AIDS, Alzheimer gibi tehlikeli olanlar da dahil olmak üzere, çoğu hastalık arasında yakın ilişki olması araştırmalara yön ve hız vermektedir.

20. yüzyılın başlarında embriyonik gelişmenin araştırılması, apoptosis'in vücut için tehlikeli kabul edilmesinin yanlışlığını ortaya koymuş; 1950'li yıllarda ise çok hücreli canlıların son şekline bazı hücreleri yok ederek (larva-kurbağa dönüşümü gibi) kavuştuğunu göstermiştir. Nekrotik hücre ölümü ise hücrenin darbe ya da oksijen yetersizliği sonucu zarar görüp ölmesidir. Hasar hücrenin sıvı ve iyon dengesini bozduğu için hücre balon gibi şiştikten sonra bütülür. Enfeksiyon da bir başka ölüm mekanizması olup zararlı hücrenin makrofajlar ve diğer beyaz kan hücreleri tarafından yok edilmesi anlamına gelir. Her ne kadar bu işlem doku sağlığını korumak için yapılırsa da beyaz kan hücrelerinin sağlığına dokulara zarar verebilir. Apoptosis sırasında ise hücrede, diğer hücre ölümüne göre, çok farklı değişimler gözlenir. Hücrede şişme görülmez; bütülmeyi yüzeyde oluşan baloncuklar takip eder ve hücre, diğer hücreler tarafından enfeksiyona yol açmaksızın sindirilir ve yeri doldurulur. Göz lensi ve deri yüzeyini oluşturan hücreler de programlı şekilde ölmüşlerdir, ancak bu tip hücreler uzunca bir süre yerlerini ve işlevlerini korurlar.

Parçalanma ile İntihar

Programlı hücre ölümünün, hücrenin nekroz ile pasif ölümünden farklı 1972 yılında ortaya konmuştur. Hücre, enerjisini kendine karşı yönelterek ve

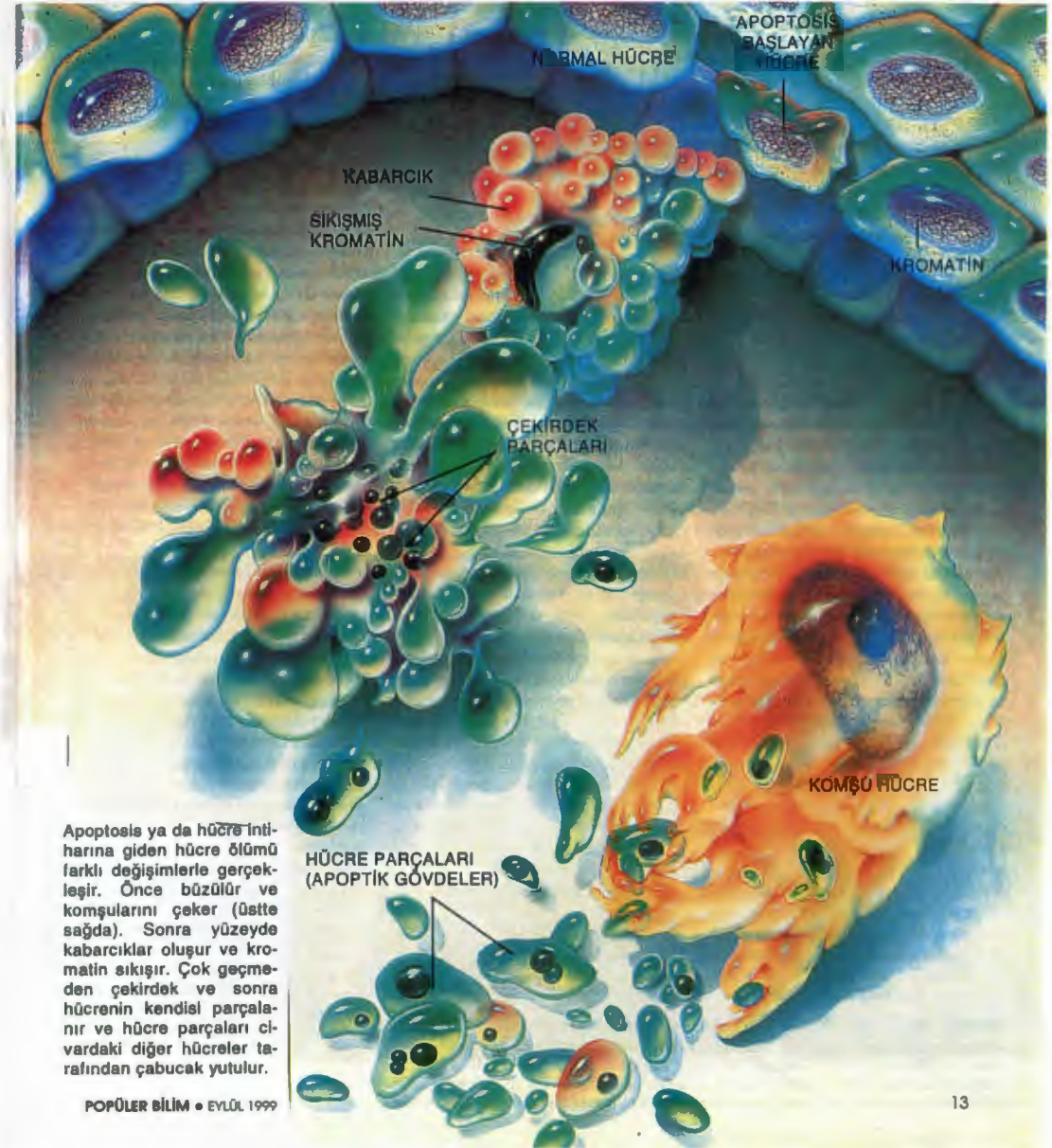
intihara yardımcı proteinler sentezleyerek aktif bir şekilde intihar eder. Bu mekanizmanın engellenmesi ya da hatalı şekilde aktiflenmesi ise, başta kanser olmak üzere, çeşitli hastalıklara yol açar.

Hücrelerin programlı intihar mekanizmasını tetikleyen etmenler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve araştırmalar halen devam etmektedir.

Büyüme gibi doğal değişimlerin yarattığı kimyasal sinyallerin yanı sıra hücrenin canlı için zararlı olmaya başlaması da apoptosis'i başlatır. Bilinen tüm hücre türleri ve mikroorganizmalarda birçok çeşidi bulunan protein parçalayıcı enzimler 'ICE benzeri proteazlar' genel adı altında bilinirler. ICE kusaltması, leukin-1 dönüştürücü enzim grubundan ileri

gelmektedir. Bu enzimler genetik maddeyi de parçalayarak hücrenin tam anlamıyla yok olmasını sağlarlar. Hücre türleri arasında bu noktada görülen benzerlik, proteazların aktiflenmesi için gereken basamak ve koşullar için geçerli değildir.

Bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden olan T lenfositleri, kemik iliğinde oluşur, timüs'te ol-



Apoptosis ya da hücre intiharına giden hücre ölümü farklı değişimlerle gerçekleşir. Önce bütülür ve komşularını çeker (üstte sağda). Sonra yüzeyde kabarcıklar oluşur ve kromatin sıkışır. Çok geçmeden çekirdek ve sonra hücrenin kendisi parçalanır ve hücre parçaları civardaki diğer hücreler tarafından çabucak yutulur.

gunlaşıp özelleşir ve yaşamlarının belirli kısımlarında intihar ederler. T hücrelerinin, vücuda giren yabancı ve zararlı mikroorganizmaları tanıyıp yok etmesi, mikrobiyal antijenlere karşı duyarlı olmasına bağlıdır. T hücrelerinin vücutta sentezlenen maddelere karşı da duyarlı olması, ciddi hastalıklara ve hasarlara neden olur. DNA'sı X-ışınları gibi nedenlerden dolayı hasar görmüş, tanıma işlevi bozuk ya da bir antijen tarafından etkinleştirildikten sonra antijeni yok edip görevini tamamlamış olan T hücreleri; intiharı başlatan P53 proteinini sentezleyip kendilerini yok ederler.

İşlevsel olarak önemini yitirmiş T hücrelerinde apoptosis iki şekilde başlatılır: Yaşamsal önemi olan interleukin faktörünün ortadan kalkması ya da Fas adı verilen bir moleküle dayanan mekanizma. Bazal durumdaki T hücrelerinde, bir ucu hücre dışında, bir ucu da hücre içinde bulunan Fas moleküllerinin sentezi yavaş olmaktadır birlikte, T hücresi bir antijen algıladığı zaman hızlanır. Bu sentezin yanı sıra, geçici olarak, bir yüzey molekülü olan Fas ligandı da sentezlenir. Birkaç gün içinde Fas işlev kazanarak ligandına bağlanır ve T hücrelerinin apoptosis'ı başlar.

Hücre türleri arasında apoptosis'i tetiklemek için gereken şartların farklılığı, organizmanın içinde bulunduğu koşullar kadar hücrenin önemi ile de ilgilidir. Nöron gibi yenilenmeyen ve hayati önemi olan hücreler daha dayanıklı olurken kan hücreleri gibi kolay yenilenen hücreler daha kolay apoptosis'e uğrarlar.

Apoptosis ve Viral Hastalıklar

Hücrelerin apoptosis düzeninde oluşabilecek düzensizlik ve engellemeler, çok çeşitli ve önemli hastalıklara yol açarlar. Viral hastalıklarda, virüslerin doğası gereği, etkilenen hücrede, viral proteinler dışında hiç-

Hücre intiharı başlatıyor. İşlem tetikleyici sinyalden sonra başlar (1) ve bir seri ara basamak ya da tahrip edici ajanlara iletimle (2) devam eder. Bu ajanlar, ICE-benzeri proteazlar olarak adlandırılan bir protein ailesine mensuptur (3). Proteazlar hücreyi çok değişik şekilde tahrip eder. Bunlar arasında hücrenin yapısal iskeletine saldırıda vardır (4). Ve aktive edici enzimler çekirdek kromatinini (5) parçalar.



Yüzey kabarcıkları, apoptosise uğrayan hücrenin bu elektron mikroskop fotoğrafında çok belirgin olarak görülmektedir.

bir proteinin sentezlenememesi, apoptosis'in engellenmesine yol açar. Anti-viral ilaçlara apoptosis'i engelleyen faktörlere karşı ajanların kabılması, üzerinde çalışılan konulardandır.

T hücreleri apoptosis'e uğrarken, diğer hücrelerde de Fas'ın olması nedeniyle, çevrelerindeki hücreleri de apoptosis'e uğratarlar. Bu durum, çevredeki hücrenin sağlıklı olup olmasına bağlı olarak, vücut için hem yararlı, hem de zararlı olabilir. Hepatit virüsünün, az sayı-

da karaciğer virüsünü etkilemesine karşın, karaciğerde büyük hasar yaratabilmesi, bu şekilde açıklanabilir.

Sağlıklı apoptosis'e uğrarken, diğer hücrelerde de Fas'ın olması nedeniyle, çevrelerindeki hücreleri de apoptosis'e uğratarlar. Bu durum, çevredeki hücrenin sağlıklı olup olmasına bağlı olarak, vücut için hem yararlı, hem de zararlı olabilir. Hepatit virüsünün, az sayıda karaciğer virüsünü etkilemesine karşın, karaciğerde büyük hasar yaratabilmesi, bu şekilde açıklanabilir.

Sağlıklı hücrelerde apoptosis'in tetiklenmesinin, AIDS hastalarında görülen bağışıklık sistemi çöküşüne büyük katkısı olduğu düşünülmektedir. AIDS'e yol açan HIV virüsü vücuda alınca, T lenfositleri, büyük bir olasılıkla, apoptosis'e uğrayarak ölürlür. Hastalarda aşırı Fas sentezlenmesi ya da AIDS hastalarında görülen enfeksiyonlara neden olan mikroplardan salınan serbest radikallerin hücrelere zarar vermesi sonucu intiharı tetiklediği gibi olasılıklar olsa da apoptosis'i tam olarak neyin başlattığı kesin olarak bilinmemektedir.

Otoimmün hastalıklar ise yan aktif lenfositlerin, yenilen bir yiyecekte bulunabilecek mikroplara karşı bile aşırı tepkili olmaları sonucu sağlıklı hücrelere zarar vermeleri ile ortaya çıkar. Bu lenfositler gerektiğinden daha fazla yaşarlar ve diğer hücrelere

zarar verirler. Fas ligandının söz konusu lenfositler tarafından etkisiz hale getirilerek apoptosis'in engellenmesi, olası bir mekanizmadır.

Kanserli hücreler

Herhangi bir hücrede büyüme ve idameyi kontrol eden genlerde oluşabilecek değişimler normalde hücrenin, hatayı yok etmek için, bölünmeden kendini yok etmesiyle sonuçlanır. Ancak genetik değişikliğe uğramış hücre ölmez ve kontrolsüz bir şekilde bölünerek birikmeye ve hatta vücutun diğer bölgelerine yayılmaya başlarsa, kişiye kanser teşhisi konur. Kanserli hücrenin vücutun diğer bölgelerine yayılması da metastaz olarak tanımlanmıştır. Kanserli hücrelerin apoptosis'e uğramalarının altında p53 proteinin eksikliği yatmaktadır. Bazı hücrelerde ise intiharı önleyen bir protein olan Bcl-2'nin aşırı sentezlenmesi, tümör oluşumunu hızlandırır. Kanser gen terapisi ile tedavisi son yıllarda üzerinde ayrıntılı olarak çalışılan konulardan olup, kanserli hücrelere p53 geni verilip hücrenin kendi kendini yok etmesi sağlanmaya çalışılmaktadır.

Apoptosis'in görüldüğü diğer önemli hastalıklara Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi hastalıklar örnek verilebilir. Nöronların apoptosis'e götüren sebepler tam olarak bilinmemesi de serbest radikallerin varlığı, aşırı nöroletken madde birikimi gibi etmenler üzerinde çalışılmaktadır.

Yetişkinlerde Apoptotik hücreler

Hemen hemen bütün dokular apoptotik hücreleri zaman zaman beslerler. Hücreler genellikle vücudun iyiliği için intihar eder. Bazı örnekler aşağıda verilmiştir.



Göz. Göz lensleri, embriyonik gelişim esnasında oluşur, apoptotik hücreleri bünyesinde bulundurur.



Bağırsak. Bağırsak duvarındaki hücreler uca doğru gider ve orada ölürlür.



Deri. Deri hücreleri yaşama en derin tabakada başlar, yüzeye doğru göç eder, uzun bir yolla apoptosise uğrar. Ölü hücreler derinin koruyucu dış tabakasını oluşturur.



Timus. T lenfositler bağışıklık sisteminin kritik bileşeni olan beyaz kan hücreleridir timusta olgunlaşır. Bunlar kan akımına girme şansını bulmadan vücut dokularına saldırarak intihara neden olurlar.



Uterus. Uterin duvarındaki hücreler öldüğünde ve adet döneminde vücuttan atıldığında, apoptosis ile yok edilirler.



Diğer. Hücreler bir virüs ile enfekte olduklarında ya da genetik değişimlerle onarılamayacak şekilde bozulduklarında sıklıkla kendilerini öldürürler. Genetik değişime uğramış hücrenin intihar etmedeki başarısızlığı kansere katkıda bulunur.

Ayrıca beyin ve kalpte kriz anlarında görülen kalsiyum birikimi, glukoz ve oksijen yetersizliği sonucu hücrelerin apoptosis'e uğrarlar. Apoptosis me-

kanizmasının tam olarak anlaşılmasının bu tip hastalık ve durumlarda çok yararlı olacağı açıktır.

Kaynak: Scientific American

