

---

*Derleme / Review*

---

## Apoptosis

Leyla MİS<sup>\*1</sup>, Aslı ÇİLİNGİR YELTEKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya, Van

---

### Özet

Apoptozis ya da programlı hücre ölümü sağlıklı çok hücreli organizmada meydana gelen fizyolojik bir olgudur. Bu olgu, temel tıp bilimlerinde anlaşılması güç birçok olayın açıklanmasında kullanılmıştır. Hücre ölümüne sebep olan temel faktörlerden birinin serbest radikaller olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda hücrelerin genetik kodunu taşıyan nükleik asitlere (DNA) de etkisi vardır. Ana hücreden gelen mesaj uzun süreli olarak okunamadığında, hücrelerin genetik kodları değişir ve ölebilirler. Aşırı hücre ölümü erken yaşlanmaya yol açar. Bozulan apoptozis sonucunda pek çok hastalığın ortaya çıkabileceği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptozis, Lipit peroksidasyonu, Serbest radikaller, Yaşlanma

---

## Apoptosis

---

### Abstract

Apoptosis, or programmed cell death is a physiological process occurring in the healthy multicellular organism. This process is used to explain many of the events which difficult to understand in basic basic medical sciences. It' known that free radicals are one of main factors causing cell death. They affects also nucleic acids (DNA) which reserve genetic code of cells. If the message coming from main cells cannot be read, the genetic code of cells change and they can die. Excessive cell death lead to early aging. It is determined that many diseases can appear as a result of disordered apoptosis.

**Keywords:** Apoptosis, Lipid peroxidation, Free radicals, Aging

---

### 1. Giriş

Apoptozis; gelişmiş organizmalarda hücreler arası ilişkilerin gereği olarak gereksinim duyulmayan ve fonksiyonları bozulan hücrelerin, çevreye zarar vermeden programlı ölümüdür. Embriyo döneminden başlayarak tüm yaşam boyunca apoptotik mekanizma ve programlı hücre ölümü vardır. Bazı hücreler yıllarca yaşarken bir kısmı sadece birkaç saat yaşarlar. Deri, gastrointestinal sistem ve immün sistem gibi pek çok dokuda devamlılık apoptozis ve hücre yenilenmesine bağlıdır. Hücre ölümüyle ilgili ilk bilgiler 1920 yılında ışık mikroskopunun ve yeni boya yöntemlerinin keşfiyle başlamış ve ilk olarak nekroz tanımlanmıştır. 1972 yılında, iskemiye maruz kalan dokunun etrafında nekrozdaki daha farklı hücre ölümü gösterilmiş ve buna, ağaç yapraklarının gövdeden ayrılması anlamına gelen "apoptozis" adı verilmiştir [1].

Apoptosis, Biyoloji'de özellikle Embriyoloji ve Moleküler Biyoloji'de çok önemli bir yere sahiptir. Bu olay, Gelişim Biyolojisi'nde (embriyoloji) ve temel tıp bilimlerinde birçok olayın açıklanmasında kullanılmış, örneğin parmaklarımızın nasıl oluştuğu gibi açıklanması geçmiş zamanda birçok bilim adamının bulmak için uğraştığı konuları aydınlatmıştır. Apoptozdan korunma (iskemik hasar, radyasyonun zararlı etkilerini önleme, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar için) ya da apoptozun uyarılması (kanser tedavisi) başarılı sonuçların alınması açısından umut verici gelişmelere açık ve üzerinde yoğun biçimde çalışılan, moleküler hücre fizyolojisi ile klinik tıbbi birbirine bağlayan

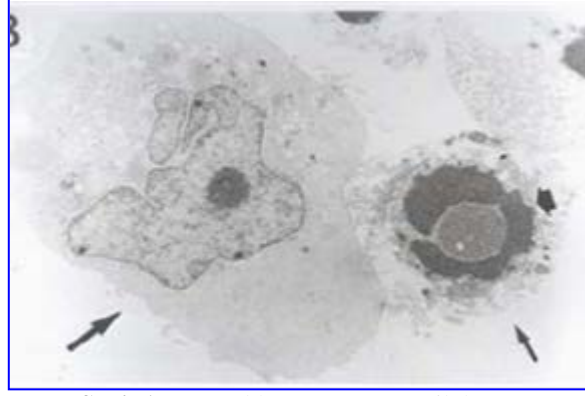
---

\* Sorumlu yazar: leylaaslan23@hotmail.com

yeni bir alandır. Bu derlemede apoptosisle ilgili bilgilerin kısaca verilerek araştırmacıların hastalıklarla ilgili çözüm yollarının irdelenmesine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Apoptozisin Morfolojisi

Apoptoziste ana morfolojik olay, nükleusun kondensasyonu ve daha sonra parçalara ayrılmasıdır. Kromatin, normalde mikst kondens bir yapıda olup daha diffüz görünümündedir.



Şekil 1. Normal hücre ve apoptotik hücre

Apoptoziste süperkondens bir hal alarak nükleus zarı altında kresentik görünüm oluşur (Şekil1). Floresan boyamada DNA boncuklanmalar şeklinde görülür, bunun nedeni DNA'nın endonükleaz ile oldukça özgül şekilde internükleozomal bölgelerden 180-200 bp (baz çifti) büyüklüğünde parçalara ayrılmasıdır. İmmün elektroforez yapıldığında "ladder patern" olarak isimlendirilen merdiven şeklinde bir görünüm oluşur [2]. Normalde bir hücrede birbirini takip eden 7 kırılma onarılrken, apoptoziste yaklaşık 300 000 kırılma meydana gelir ve hücre onarımı yapılamaz.

Apoptozisin erken evresinde hücreler birleşme bölgelerinden ayrılır, özelleşmiş yüzey organellerini kaybeder ve belirgin şekilde büzülür, birkaç dakikada hacimlerinin 1/3'ünü kaybederler. Bu durum, muhtemelen plazma membranında bulunan iyon kanalları ve pompalarında aktivasyonun bozulmasına bağlıdır. Apoptotik hücrelerin bulunduğu dokulardan elde edilen kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde, hücreler, etrafında açık bir hale ile görülmektedir. Daha sonra plazma membranında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre, sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır. Hücre henüz yaşamaya devam etmektedir.

Apoptotik hücreler; komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir. Apoptotik hücrelerin tanınması, plazma membranındaki değişikliklerle olur. Normalde hücre membranının iç tabakasında olan fosfatidil serin, aminofosfolipid transferaz enzimiyle membranın dış yaprağına göç eder. Fagositik hücrelerin vitronektin, lektin özelliğindeki reseptörleri fosfatidil serin ile bağlanır ve fagositozu uyarır [1].

Apoptoz temel olarak iki yolla başlatılmaktadır,

1) hücre dışından tetiklenen, pozitif (TNF  $\alpha$  varlığı) ya da negatif (büyüme faktörü yokluğu) ekstrinsek yol 2) hücre içinde DNA hasarı, endoplazmikretikulum stresi ya da mitokondriden tetiklenen intrinsek yol. İster hücre içi, isterse hücre dışı mekanizmayla başlamış olsun, apoptotik süreç kaspazlar adı verilen proteolitik enzimler tarafından gerçekleştirilir [3]. Kaspazlar apoptozis esnasında önemli rol oynayan sistein-proteaz grubu enzimlerdir. Açılımı; "Cysteine Aspartate Specific ProteASEs- CASPASE" şeklindedir. Öncelikli olarak inaktif proteinler olarak sentezlenen bu enzimler çeşitli yollarla aktive edilirler ve hücre hedeflerindeki tetrapeptit motifleri tanır ve mevcut substratı, bir karboksil tarafından ayırır. Hücre ölümü sırasında meydana gelen pek çok hücre ve şekilsel değişimler, bu enzimlerin rol oynadığı birtakım süreçler neticesinde gelişir. Memelilerde yaklaşık 14 kaspaz tanımlanmıştır. Filogenetik analiz sonucunda gen ailesinin ICE (kaspaz-1) ile ilişkili ve CED-3 benzeri olmak üzere iki altgrubu vardır. Alternatif olarak bu proteazlar, substrat özelliklerine göre de gruplandırılabilirler [4].

Diğer bir hücre ölüm şekli olan nekroz ise hipoksi, fiziksel hasar, hipertermi, kompleman aktivasyonu, UV ışık gibi zararlı hücre dışı uyaranlar sonucu oluşan istenmeyen bir süreçtir. Hücre

plazma membran lipidlerinin peroksidasyonu sonucu hücre içeriği ortama dökülür, inflamatuvar yanıt oluşur ve komşu hücreler de etkilenir [5].

<b>ÖZELLİK</b>	<b>NEKROZİS</b>	<b>APOPTOZİS</b>
Yol açan nedenler	İskemi Hipertermi Hipoksi Litik viral enfeksiyon Toksik maddelerin yüksek konsantrasyonları Şiddetli oksidatif stress	Büyüme faktörü eksikliği Hücre yaşlanması "Senescence" HIV Kanser ilaçları Radyasyon Yüksek doz glukokortikoid Fas veya TNFR-1 reseptörlerinin aktivasyonu Sitotoksik T lenfositler Çok şiddetli olmayan oksidatif stress
Morfolojik özellikler	Hücre membranı bütünlüğü kaybı Kromatin "flocculation"u Hücre şişmesi Organellerin disintegrasyonu Endoplazmik retikulumun dilatasyonu Büyük vakuollerin oluşumu Hücre lizisi	İntakt hücre membranı fakat membranda "bleb"lerin oluşumu Kromatinin nükleer membran civarında toplanması ve yoğunlaşması Hücre küçülmesi Organellerde disintegrasyon yok Hücresinin intact mitokondri, ribozom, nucleus parçaları ve diğer organelleri içeren membranla kaplı apoptotic cisimciklere parçalanması
Biyokimyasal özellikler	Bozulmuş iyon homeostazisi ATP gerekmez (pasif süreç) +4°C'de gerçekleşebilir DNA rastgele parçalanır (agaroz jel elektroforezinde "smear" görüntüsü) Postlitik DNA fragmentasyonu (=ölümün geç safhasında)	İyi kontrollü, bazı aktivasyonların ve enzimatik basamakların olması ATP gereklidir (aktif süreç) +4°C'de gerçekleşmez) DNA internukleozomal alanlarda 180 kb çiftinin katları olacak şekilde kırılır mono ve oligonukleozomlara ayrılır (agaroz jel elektroforezinde merdiven patterni=apoptozisin en önemli belirteci) Preolitik DNA fragmentasyonu (=erken evrede gerçekleşir).
Diğer özellikler	Hücreler gruplar halinde ölür. Fizyolojik olmayan (patolojik) etkiler sonucu gerçekleşir. Lizozomal enzimler salınır. İnflamasyona neden olur.	Hücreler tek tek veya birkaçı bir arada ölür. Fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir. Komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilirler. İnflamasyon görülmez.

Apoptozisin özet olarak belli başlı aşamaları:

- Apoptozisin indüksiyonu
- Hücre yüzey ölüm reseptörlerinin uyarılması
- Sitokrom c'nin salıverilmesi
- Apoptozom oluşumu (sitokrom c+Apaf-1 +kaspaz-9)
- Mitokondriyal transmembran potansiyelin değişmesi
- Kaspazların aktivasyonu
- Fosfatidilserinin hücre membranının iç yüzünden dış yüze transloke olması
- DNA-az'ın aktivasyonu sonucu DNA'nın fragmentasyonu (internukleozomal DNA fragmentasyonu)
- Yapısal proteinlerin yıkılmasına bağlı olarak apoptozise özgü morfolojik değişikliklerin meydana gelmesi [6].

### 3. Apoptosisle Lipit Peroksidasyonu Arasındaki İlişki

Dış yörüngesinde en az bir adet çift olmayan elektron içeren atom veya moleküle serbest radikal denir. Hücrede lokalize olduğu en önemli organeller, başta mitokondri olmak üzere, hücre membranı, lizozomlar, çekirdek ve endoplazmik retikulumdur. Doymamış yağ asitleri'nin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak isimlendirilir ve oldukça zararlıdır. Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonları şeklinde oluşur. Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan doymamış yağ asiti zincirlerinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılmasıyla başlar[7].

Serbest radikallerin dokulardaki zararının, damar sertliği (arteroskleroz) ve kalp hastalıklarının başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Oksidatif zararlar parçalanmış kan hücrelerinin (platelet olarak) arter (atardamar) duvarlarına yapışması ve kolesterolün yükselmesi atardamarlara zarar verir. Bu oluşumların tümü damar sertliğinin ilerlemesine sebep olur. Daha ileri safhalar ise; kardiyovasküler hastalıklar, kalp ile beyine giden kan ve oksijenin azalmasıdır. Oksijenden mahrum kalan dokular, hastalığın gelişmesini hızlandıran ve kişilerin kalp krizi geçirme riskini arttıran serbest radikal etkisi gösterir [8,9]. Serbest radikaller, aynı zamanda hücrelerin genetik kodunu içinde taşıyan, hücrenin üretimini ve büyümesini sağlayan nükleik asitlere (DNA) de etki eder. Hücreler, genetik kodları değiştiğinde ölebilirler; çünkü ana hücreden gelen mesajı uzun süreli olarak okuyamazlar. Aşırı hücre ölümü erken yaşlanmaya yol açar ve öte yandan hücreler değişime uğrar, kanser ve benzeri hastalıkları destekleyen hücre dizinleri oluşur[8].

Hücredeki enerji üretim merkezi (mitokondri), serbest radikallerin saldırısı ile zedelenir. Bu merkezdeki oksidatif zarar enerji üretimi ve protein sentezinin durmasına sebep olur. Hücre, sadece bir kalıntı olarak yaşamaya devam eder ve yavaş yavaş ölür. Dokulardaki hücre yaşlanması, serbest radikallerin zararları sonucu dokuların erken yaşlanması ile oluşan hücre kalıntılarının çoğalmasındır [10].

### 4. Serbest Radikallerin Oluşturduğu Hücre Zedelenmesi

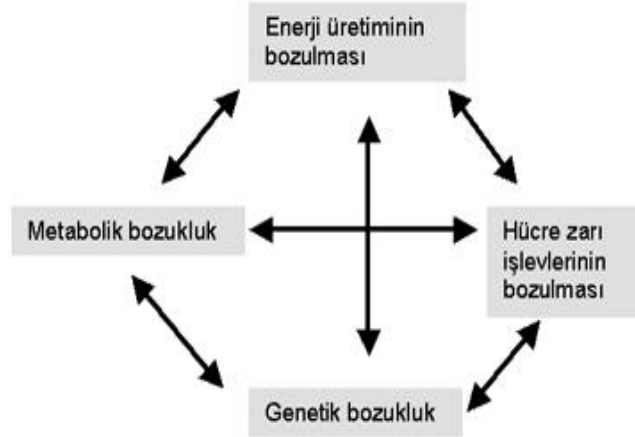
Membran hasarında önemli mekanizmalardan biri serbest radikallerin özellikle aktive oksijen ürünlerinin oluşturduğu zedelenmedir. Kimyasal ve radyoaktif zedelenme, oksijen ve diğer gazların toksisitesi, hücre yaşlanma, fagositik hücrelerin mikropları öldürmesi, inflamatuvar hasar, makrofajlarla tümör yıkımı ve diğer olaylarda görülür [11].

Hücrede serbest radikallerin oluşumunun başlaması: Radyant enerjinin emilimi (ultraviyole ışık, x ışını), ekzojen kimyasallar veya ilaçların enzimatik metabolizması, karbon tetraklorür'ün ( $CCl_4$ ) karbon triklorür'e ( $CCl_3^*$ ) dönüşümü ile olur.

Normal metabolik olaylar sırasında görülen oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında. Bu olayda az miktarda toksik ara ürünler oluşur. Bunlar superoksit anyon radikaller ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil iyonlarıdır ( $OH\cdot$ ) [11].

Canlı organizmada canlılık özelliklerinin tam olarak korunduğu en küçük birim olarak kabul edilen hücreler normalde sürekli olarak uyarılır ve bu uyarılara uygun karşılıklar vermeye çalışırlar. Bu işleyişi aksatan bütün etkenler ölüme neden olabilir. Çoğu canlı organizmanın vücudunun önemli bir kısmını oluşturan su bile hücreler için toksik olabilmektedir. Hücrenin ölümü ile sonlanan olaylar dizisinde, birbirleriyle çok sıkı ilişkileri olan bu düzeneklerin her birinin biraz da olsa katkısı bulunur. Dolayısıyla, hiçbir düzenek diğerlerinden tamamen bağımsız değildir [12].

## 5. Hücre Ölümü Nedenleri



Şekil 2. Hücre ölümünün nedenleri

### 5.1. Enerji Üretiminin Bozulması

Enerji, hücrenin canlılığını ve normal işlevlerini sürdürmesi için gereklidir. Normal olarak aerobik glikoliz ile sağlanır [12].

Enerji üretimi en sık oksijenin veya glikozun yeterli olmadığı durumlarda (hipoksi, hipoglisemi) bozulur. Oksidatif fosforilasyonu aksatan etkenler de enerji üretimini bozabilirler. Bunlar arasında siyanür, karbonmonoksit, azid ve dinitrofenol sayılabilir. Hücrede membran zedelenmesine yol açan bütün etkenler enerji üretimini de dolaylı olarak bozarlar. Enerji üretiminin düşmesi, öncelikle sürekli olarak yüksek enerjiye gereksinime duyan Na-K-ATPase pompasını etkiler ve hücre içi Na miktarı artmaya başlar. Bu, hücre içine aşırı miktarda suyun girmesine ve şişmeye yol açar. Bu arada, hücre membran proteinlerinin yenilenmesi süreci de devam etmek zorundadır; ancak, protein sentezinde rolü olan ribozomların endoplazmik retikulumu yapışık ve iş görür durumda kalmaları da enerji tüketimini gerektirir. Bunların yetersiz enerji ve endoplazmik retikulumun şişmesi nedeniyle sitoplazmaya dökülmeleri, proteinlerin üretimi ve taşınmasını aksatarak oluşmakta olan membran zedelenmesinin daha ağırlaşmasına yol açar. Hücre içi su miktarının artması mitokondrilerin de şişmesine ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına neden olur [12].

Hipoksi-hipoglisemi sonucunda geçici bir önlem olarak anaerobik glikolize yönelen hücrede kısa bir süre sonra normale dönüş sağlanamazsa, anaerobik glikolizin asidoz gibi istenmeyen etkileri hücre zedelenmesinin şiddetini daha da artırır. Bu durumda hem hücre ve organellerin membran fonksiyonları, hem metabolik fonksiyonlar hem de genetik materyalin korunması fonksiyonu aksayacak ve yukarıda sayılan hücre ölümü ile ilgili bütün düzeneklerin işe karışması ile önce geri dönüşsüz zedelenme, sonra da hücre ölümü meydana gelecektir. Geri dönüşsüz zedelenme, hücrede hala canlılığa özgü birtakım etkinlikler sürüyor olmasına rağmen, bütün koşullar normale dönse bile, hücrenin canlılığını tam olarak kazanma şansının kalmadığı bir dönemi simgeler. Ölüm ile canlılık arasındaki bu aşamanın tam olarak hangi anda ve hangi hücre içi fonksiyonun kaybıyla ilişkili olarak başladığı kesin olarak saptanamaz. Bir hücredeki zedelenmenin derecesinin ne zaman geri dönüşsüz zedelenme, ne zaman ölüm olarak adlandırılacağı de açık değildir [12].

### 5.2. Hücre Zarı İşlevlerinin Aksaması

Membran fonksiyonları, enerji üretiminde aksama olmadan da, serbest radikaller, kompleman sisteminin etkinleşmesi, toksinler ve enzimlerin etkisiyle zedelenebilir. Bu zedelenme çok şiddetli olduğunda doğrudan ölümcül olabileceği gibi, hafif olduğunda yalnızca hücre içine aşırı miktarda su girmesine ve şişmeye yol açabilir [12].

### 5.3. Genetik Bozukluk

Hücrenin DNA'sındaki bozukluklar herediter veya edinilmiş olabilir. Her iki durumda da; yapısal proteinlerin, hormonların ve enzimlerin üretimi aksar. Bu tür bozukluklar, hücrenin mitozu geçmesini veya başladığı mitotik süreci tamamlamasını da engelleyebilirler. Hücre zedelenmesine yol açan bütün etkenler, genetik yapının er geç bozulmasına neden olurlar. Ancak, çoğu kez sıra DNA zedelenmesine

gelmeden hücre zedelenmesinin derecesi geri dönülebilir noktayı aşmış olur. Öncelikle DNA'yı etkileyerek hücre zedelenmesine yol açan durumların önemli bir kısmını herediter bozukluklar oluşturur [12].

#### 5.4. Metabolik Bozukluk

Bu tür bozukluk enerji üretiminin ve/veya metabolik fonksiyonların aksaması ile oluşabileceği gibi eksojen veya endojen maddelerin etkisiyle de oluşabilir. Eksojen ajanlar alkolden radyasyona, mikroorganizmalardan ağır metallere kadar değişebilir. Endojen ajanlar olarak daha çok "hücre içi birikimler"de saptanan maddeler (mukopolisakkaritler, yağlar, demir, bakır) sayılabilir. Bunlar, normalde hücrede bulunan bir molekülün (örnek: trigliseridler) aşırı üretim veya yetersiz metabolizma nedeniyle birikmesine bağlı olabileceği gibi, metabolize edilemeyen maddelere de (örnek: bazı gangliosidler) bağlı olabilirler [12].

Okside proteinlerin, apoptosis ile ilgili olduğu bildirilmektedir [13]. Benzer bir terim olan reaktif azot türevleri ise son yıllarda literatüre girmeye başlamıştır. Reaktif oksijen türevleri çok sayıda fizyolojik olan ve olmayan reaksiyondan kaynaklanabilir [14]. Okside protein düzeylerinin artmasına neden olan faktörler hiperoksi, ozon, nötrofil aktivasyonu, sigara ve alkol kullanımı, karma fonksiyonlu oksidaz sistemi, elektron transfer zinciri, X-ışınları, hipomagnezemi olarak sıralanabilir [15]. Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunda artış veya antioksidan tutucu kapasitesinde azalma proteinler dahil hücrel moleküldeki oksidatif modifikasyonların artışına yol açmaktadır [16].

Serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipitlerde hasara yol açtığı bildirilmiştir [17,18]. Diğer taraftan oksidatif strese bağlı olarak oluşan in vivo DNA ve protein hasarının, lipitlerdeki hasardan daha önemli olduğu öne sürülmektedir [18,19]. Oksidatif protein hasarı sonucunda protein yapısında meydana gelen değişiklikler; agregasyon ile fragmentasyonda artış, sekonder ve tersiyer yapının değişikliğe uğraması olarak sıralanabilir. Bu değişiklikler sonucunda proteolize yatkınlık ve normal fonksiyonda azalma meydana gelir. Okside proteinlerin hücre içindeki düzeyi protein oksidasyon hızı ile okside proteinlerin degradasyon hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Oksidatif olarak modifikasyona uğramış proteinlerin büyük bir kısmı onarıma uğramadan proteolitik degradasyon ile uzaklaştırılır. Diğer taraftan ileri derecede oksidatif modifikasyona uğramış proteinler proteolize direnç gösterirler. Proteinlerde in vivo olarak meydana gelen oksidatif değişiklikler, proteinlerin rol oynadığı çeşitli hücrel fonksiyonları etkiler. Reseptörlerin, sinyal transdüksiyon mekanizmalarının, yapısal proteinlerin, transport sistemlerinin ve enzimlerin rol oynadığı hücrel olaylar oksidatif protein hasarından etkilenir [13,18].

Reaktif oksijen türevleri proteinlerdeki amino asit yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonuna yol açmak suretiyle protein fragmentasyonunda etkili olur. Radikallere bağlı oksidatif protein hasarı, eşleşmemiş elektronlar, metal iyonlarına bağlı reaksiyonların yanı sıra lipit ve şekerlerin otoksidasyonu ile başlamaktadır. Bu olayları takip eden protein oksidasyonu özellikle süperoksit radikalinin ( $O_2^{\cdot-}$ ) oluşumuna ve süperoksit radikalinin biyolojik sistemlerde daha reaktif olan peroksil ( $ROO^{\cdot}$ ), alkoksil ( $RO^{\cdot}$ ) ve hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) gibi türevlere dönüşümüne bağlıdır [6]. Reaktif oksijen türevleri içinde protein oksidasyonunu başlatmada en etkili olanı  $OH^{\cdot}$  radikalidir. Geçiş metal iyonlarından özellikle  $Cu^{+}$  ve  $Fe^{++}$  Fenton reaksiyonu ile  $H_2O_2$ 'den  $OH^{\cdot}$  radikal oluşumunu katalizler. Ferritin, transferrin, laktoferrin ve albumin serbest haldeki geçiş metal iyonlarının konsantrasyonunu kontrol ederek Fenton reaksiyonuna dolaylı olarak etki ederler [13].

Protein oksidasyonuna bağlı olarak 20 amino asitten çok sayıda reaktif türevler ve stabil ürünler oluşur. Bu reaktif türevler ve stabil ürünlerden yapısı aydınlatılanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Oksidatif protein hasarını saptamada güncel olarak kullanılan başlıca marker'lar protein karbonil, protein tiol, nitrotirozin, ditirozin ve 2-oksohistidin olarak sayılabilir [20].

Yaşlanma ayrıcalıksız her canlıda görülen, tüm işlevlerde azalmaya neden olan, süregelen ve evrensel bir süreç olarak tanımlanabilir. Organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür. Yaşlanmaya özgü değişikliklerle ilgili moleküler düzeyden organ sistemlerinin fonksiyonlarına kadar birçok teori üretilmiştir [21].

**5.4.1. Somatik mutasyon teorisi:** Somatik hücrelerde yaşam boyu biriken mutasyonlar birçok hastalığa neden olur. Örneğin; onkojenik mutasyonların somatik hücrelerde yaşam boyu birikmesi

kanser görülme oranını yaş ilerledikçe artırır. Somatik mutasyon teorisi mitokondrial DNA mutasyonlarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir [21].

**5.4.2. Serbest radikal teorisi:** Bu teoriye göre endojen olarak üretilen yüksek reaktivitedeki serbest radikaller somatik mutasyonlara ve protein hasarına yol açar. Serbest radikallerden olan oksidatif değişiklikler yaşlılığın dejeneratif hastalıklarında artan bir öneme sahiptir [21].

**5.4.3. Hücre yaşlanması teorisi:** Hücre proliferasyonunu kontrol eden genler klonal yaşlanmanın sebeplerindedir. Hücre yaşlanması kromozom uçlarında telomer bölgesindeki DNA kayıplarını da kapsar. Programlı hücre ölümü yani apoptozis de yaşlanma ile ilgilidir. Hücre ölümü ayrıca iskemi ya da toksinler gibi nedenlerle de olabilir; buna "nekrotik hücre ölümü" denir [21].

**5.4.4. Bağışıklık teorisi:** Yaşlılarda görülen primer immün yanıt zayıflaması onları infeksiyonlara duyarlı kılar [21].

**5.4.5. Endokrin teorisi:** Menopoz olayı over foliküllerinin ve oositlerin kısıtlı depolarının bitmesi ile meydana gelir. Geniş kapsamlı fizyolojik değişiklikleri içerir [21].

**5.4.6. Nöroendokrin teorisi:** Pitüiter bezdeki değişikliklerin yaşlanmada rol oynadığı görüşü vardır. Ayrıca otonomik sinir sisteminde ve metabolizmadaki birçok değişiklikler beyin merkezlerindeki yavaşlama ile açıklanmaktadır [21].

**5.4.7. Kullanılmaya bağlı eskime teorisi:** Bu teori yaşlanmanın mekanik ve biyokimyasal özelliklerini kapsar. Eklem ve dişlerin yaşlanma ile birlikte erozyona uğraması gibi. Moleküler düzeyde serbest radikallerin bazı yerine konamaz moleküllerde hasar oluşturmaları gibi [21].

Artmış oksidatif stresin yaşlanmada gelişen oksidatif protein hasarındaki rolü güncel olarak ilgi konusudur. Yaşlanmayla ilgili olarak öne sürülen teorilerden biri olan serbest radikal teorisinde; canlının yaşamı boyunca etkilendiği reaktif oksijen türlerinin (ROS) oksidatif hasara neden olabileceği öne sürülmektedir. Kümülatif ve potansiyel olarak artan miktardaki hasar, yaşlanmadaki fonksiyonel ve patolojik bozukluklara yol açar [22]. Daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidlerde hasara yol açtığı bildirilmiştir [23]. Diğer taraftan oksidatif strese bağlı olarak oluşan in vivo DNA ve protein hasarının, lipidlerdeki hasardan daha önemli olduğu öne sürülmektedir [24].

Proteinlerde invivo olarak meydana gelen oksidatif değişiklikler, proteinlerin rol oynadığı çeşitli hücre fonksiyonları etkiler. Reseptörlerin, sinyal ileti mekanizmalarının, yapısal proteinlerin, transport sistemlerinin ve enzimlerin rol oynadığı hücre olayları oksidatif protein hasarından etkilenir [24, 25].

Oksidatif protein hasarı sonucunda protein yapısında meydana gelen değişiklikler; agregasyon ile fragmentasyonda artış, sekonder ve tersiyer yapının değişikliğe uğraması olarak sıralanabilir. Bu değişiklikler sonucunda proteolize yatkınlık ve normal fonksiyonda azalma meydana gelir [22]. Oksidatif strese artış yaşlanma ile gelişen oksidatif protein hasarının sebeplerinden biri olabilir, yaşlanma ile artan plazma protein karbonil düzeyleri ile azalan plazma tiol düzeylerinin oksidatif protein hasarındaki artışın göstergesi olabilir.

Harman yaşlanmaya serbest radikal reaksiyonlarının neden olduğunu ileri sürmüştür. Bu reaksiyonlar, yaşlanma değişikliklerini meydana getirdiği gibi çevresel faktörlerle, hastalıklarla ve intrinsik yaşlanma prosedürü ile de ilişkilidir. Denham Harman tarafından ileri sürülen teoride bir organizmanın yaşam süresinin uzatılmasının, serbest radikal zincir uzunluklarının azaltılması ve vücut yüzey ısısının düşürülmesi ile mümkün olabileceği öne sürülmektedir [26].

Serbest radikallerin hücre ve dokularda yol açtığı zararlı etkilerin bir sonucu olarak; yaş pigmenti adı verilen, lipofuskin pigmentinin yaşlanma ile birlikte, özellikle santral sinir sisteminin birçok alanında birikmesi söz konusudur. Yaş pigmenti büyük ölçüde ve olasılıkla mitokondri kaynaklı lipidlerin ve ayrıca proteinlerin oksidatif yol ile polimerleşmesi sonucu oluşur. Bu lipofuskin adlı pigmentin, özellikle santral sinir sisteminde nöron kaybı başta olmak üzere birçok ters etkiye yol açtığı ve birikim hızını da antioksidanlar ile yavaşlatılabildiği gösterilmiştir [27].

Serbest oksijen türevlerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. Bu yükselmenin bir nedeni selenyum eksikliğinin veya vitamin E gereksiniminin karşılanmaması olarak öne çıkmaktadır [28].

Hücre içi antioksidan enzimlerinin aktivitelerinin azalması ve serbest radikal reaksiyonlarının hız kazanması ile lipid peroksidasyonu artmaktadır. Özellikle mitokondrinin aerobik metabolizması sonucu açığa çıkan radikallerin yeterli düzeyde inhibe edilmemesi ile hem organellerin hem de genel olarak tüm hücrenin stabilitesi bozulmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile bu enzimlerin aktivitelerindeki azalmanın en büyük nedenini oluşturmaktadır [29].

Plazma lipid düzeylerinde yaşlanmaya bağlı olarak bir artış gözlenmektedir ve bu artış lipid peroksidasyonu ile doğru orantılı olmaktadır. Özellikle LDL-kol düzeyindeki yükseklikler sonucu; lipoprotein reseptör down regülasyonuna da bağlı olarak LDL'nin dolaşımında kalış süresi uzamakta ve oksidatif modifikasyonu da artmaktadır [28].

Vücudumuz serbest radikalleri tanıyan ve etkisiz hale getiren bir sisteme sahiptir. Bu sistem enzimler ile antioksidan olan pek çok vitamin ve minerali içerir. Antioksidan sistem; serbest radikalleri hücre zarına, nükleik asitlere (DNA) ve hücre bileşenlerine saldırmadan kendine çeker ve bağlar.

Yaşlanmanın etkilerini azaltıp, yaşam kalitesini yükseltmek ve daha uzun yaşamak mümkündür. Bunlar bilimsel olarak kanıtlanmış ve uzun süredir tüm dünyada uygulanan yöntemlerdir. Anti-aging (geriye yaşlanma, yaşlanmanın etkilerini azaltma) programı, dengeli beslenme ve kişiye uygun diyet-egzersiz programlarının yanı sıra yapılan hormon testlerinin ardından eksik hormonların dışarıdan verilmesini de kapsar [30].

## 6. Anti-Aging Beslenmede Dikkat Edilmesi Gerekenler:

1. Hücrelerin, serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunması için her gün 5 - 9 porsiyon sebze ve meyve tüketmek gereklidir.

2. Konserve besinler değil, taze veya donmuş olanlar tercih edilmelidir.

3. Sebzeleri mümkün olduğunca çiğ veya az pişmiş olarak tüketmek gereklidir.

4. Kuru fasulye, nohut, bakla, bezelye, mercimek, yeşil fasulye, soya ve yulafta bol miktarda bulunan saponinler, antioksidant etki göstererek hücrelerdeki DNA mutasyonları önlerler.

5. Zeytinyağı en iyi antioksidant yağdır. Ayrıca, kötü kolesterolün (LDL) okside olmasını ve damar duvarına girmesini önleyerek, iyi kolesterolü (HDL) artırır. Diyetel antioksidan ve doymamış yağ asitlerinin alınmasının çok önemli olduğu günümüzde, yapılan çalışma doğrultusunda balığının hem antioksidan olarak hem de doymamış yağ asidi kaynağı olarak tüketiminin artmasının daha fazla tüketilmesinin faydalı olacağı kanısına varılabilir[32]. Böylece, damar sertliği, kalp-damar sistemi hastalıkları, kalp krizi ve inmeden uzak durmanızı sağlar.

6. Avokado, kötü kolesterolü düşürerek, kalp hastalığı riskini azaltır.

7. Yağsız süt ürünleri (light süt, light yoğurt, light peynir), protein ve kalsiyumdan zengin, doymuş yağdan fakir besinler. Kemik, diş ve kasların yapısını sağlamlaştırır, yüksek kan basıncının kontrolünde yardımcı olan potasyum içerir.

8. Demir, kırmızı kan hücrelerimizde oksijen taşıyan hemoglobin ve kaslarımızdaki myoglobin proteinlerinin yapısında yer alır. En çok bulunduğu besinler, ciğer, yumurta sarısı, kırmızı etler, nohut, mercimek, balık, istiridye, yeşil yapraklı sebzelerdir. Eksikliğinde, kansızlık ve bağışıklık sisteminde bozukluklar oluşur. Ancak, demir fazlalığı vücutta aynen paslanma benzeri oksitlenme yaparak, damar sertliğine ve tüm vücut hücrelerinin erken yaşlanmasına, yağlanmasına neden olur. Bu yüzden demir preparatları doktor kontrolünde almak gerekir.

9. Yüksek ısıda pişirilen, kızartılan etlerin içinde kanserojen etki yapan heterosiklik aminler oluşur. Önlemek için fırınlama, buharda veya mikrodalgada pişirmek gerekir.

10. Beyaz unlu gıdalar, beyaz ekmek, pirinç, patates ve tüm şeker katkılı gıdaların glisemik indeksi yüksektir. Bu da erken yaşlanmaya sebep oluyor. Beyaz pirinç yerine, posa bakımından zengin esmer pirinç veya bulgur pilavı tercih etmek iyi bir çözümdür.

11. Lif, bitkisel gıdaların iskeletini oluşturduğundan, ne kadar fazla sebze, meyve ve işlenmemiş tahıl yenirse o kadar fazla lif alınmış olur. Günde 30 - 35 gram kadar lif almak vücut için yararlıdır [30]. Deneysel olarak oluşturulan kronik böbrek yetmezliğinde değişik nedenlere bağlı



olarak antioksidan sistemin zayıflayabildiği, buna bağlı olarak artan serbest radikallerin bir takım bozuklukları oluşturabileceği, çinko takviyesinin ise faydalı olacağı bildirilmiştir [31].

Özetle; yaşlanma sürecinde DNA zarar görür. Çünkü yaşadığımız ortamda, yediğimiz yemeklerde, soluduğumuz havada çok fazla miktarda zararlı madde vardır; bu da zamanla DNA'ya zarar vermektedir, dokuları yıpranmakta ve insan yaşlanmaktadır. Bunu önlemek ise anti-aging uzmanlarına göre sağlıklı beslenmek, doğru egzersiz yapmak, doktor kontrolünde hormon, antioksidan takviyesi almakla, özellikle de "iyi yaşamakla" mümkündür. Antioksidan alımı sadece hastalıklardan korunmamızı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda erken yaşlanmayı da önler. Antioksidan takviyesi yapılmış hayvanlardaki yaşam süresi, antioksidan takviyesi yapılmayanlara göre daha uzundur. Vitamin E ve Vitamin C yaşam süresini uzatan önemli vitaminlerdir.

## 7. Apoptosis Genetiği

Onkoprotein grubu olan Bcl-2 ailesi antiapoptotik ve proapoptotik üyelerden oluşan ve apoptosisi düzenlemede önemli role sahiptir. Kaspasların öncü formlarını durdurarak ya da kaspas akışını direkt olarak aktive eden AIF (apoptoz uyarıcı faktör) ve sitokrom-C gibi apoptogenik faktörlerin serbestleşmesini engeller. Bax ya da Bak gibi proapoptotik üyeler mitokondri zarının geçiş porlarının açıklığını değiştirerek kaspas aktivasyonuna yol açar. Bir hücrenin apoptoza eğilimli oluşu Bcl-2 ailesi genlerinin etkisine bağlıdır. Bcl-2 salgılanması sonucu Bcl-2 homodimerleri şekillenir ve apoptoz inhibe edilir. Diğer yandan aşırı Bax apoptozu aktive eder [33]. Apoptozu uyarıcı bir protein olan p53'ün seviyesini, çoğu anti-tümör ilaç hücre DNA'sını hedef olarak seçerek arttırmaktadır. Bu aktivasyon apoptoza ya da hasarın tamirine yol açar [34].

Bcl-2 ailesinden 25 tane gen tanımlanmıştır. Anti apoptotik proteinlerden bazıları Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bclw, BAG'ı içerirken pro-apoptotik proteinlerden bazıları Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik ve Blk'i içerir. Ayrıca Bcl- Xl ve Apaf-1de gösterilen bir protein "Aven" in her ikisini bağlayarak prokaspaz-9'un aktivasyonunu önlemektedir [35, 36]. Puma ve Noxa, Bcl-2 ailesine ait iki pro-apoptozis mekanizmasında da rol oynayan iki üyedir. Puma p-53 aracılı apoptoziste, Noxa'da p53 tarafından indüklenmiş apoptozis için bir araç olarak rol oynamaktadır. Araştırmalar, bu proteinin mitokondriye lokalize olarak kaspaz-9'un aktivasyonuna yol açan antiapoptotik Bcl-2 ailesi ile etkileşime girebileceğine dikkat çekmiştir. Puma ve Noxa'nın her ikisinin de p53 tarafından indüklenmesi sebebiyle, bunlar geno-toksik hasar veya onkogen aktivasyonu ile oluşan apoptozise aracılık edebilirler [37]. Miyelositomatozis onkogen (Myc) onkoproteininin de p53 bağımlı ve bağımsız mekanizmanın her ikisinde de apoptozisi fazlalaştırdığı gösterilmiştir [38].

## 8. Sonuç

Bu çalışmada apoptozisin nedenleri, oluşumu ve etkileri incelenmiştir. Apoptozun fonksiyonel mekanizmaları hücre sayısını artıp azalmasında denge unsurudur. Kanser, aterosklerozis ve otoimmün hastalıklar gibi apoptozisin baskılanması ile ilgili ve artmış apoptozis ile bağlantılı olan AIDS, Neisseria meningitidis, Alzheimer's hastalığı, multiple sclerosis, myelodysplastic syndromes gibi hastalıklar bilinmektedir. Buna bağlı olarak, apoptozu düzenleme yolları anormal hücre çoğalması ya da ölümünden kaynaklanan birçok hastalığı tedavi etme şansı sağlayabilir. Yine hücre ölümü olayında serbest radikallerin büyük önem taşıdığı, yaşlanma sürecinde de apoptozisin düzeninin bozulması ile ilişkili rolleri bilinmektedir.

Tüm bunlar göz önünde bulundurularak, apoptozis sürecindeki bir çok anahtar apoptotik proteinlerin işlevlerinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ve yeni araştırmalar ile daha iyi anlaşılacaktır. Böylece yetersiz ya da aşırı apoptozisten kaynaklanan olumsuzlukların önüne geçilebilecektir. Moleküler çalışmaların hızla gelişiyor olması bu mekanizmaların daha iyi anlaşılacağı açısından ümit vericidir.

## Kaynaklar

1. Cohen J. J.1998. Apoptosis To be or not to be. Postgraduate Syllabus (AA-AA-I), 1:1-19.
2. Narula J., Kharbanda S., Khaw B. A. 1997. Apoptosis and the Heart. *Chest*, 112:1358-62.
3. Elmore S. 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death.-*Toxicol Pathol*; 35(4): 495-516.
4. Anonim. Apoptozis. <http://tr.wikipedia.org/wiki/> (Erişim Tarihi: 02.07.2014)
5. Searle J., Kerr J. F. R., Bishop C. J. 1982. Necrosis and apoptosis. *Pathology Annual*,17: 229-59.
6. Emel E., Apoptozis. [www.20.uludag.edu.tr](http://www.20.uludag.edu.tr) (Erişim Tarihi:05.04.2010).
7. Özdemir G. 1993. Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP) oksidan molekülleri, serbest radikaller, Roche Bilimsel Eserleri Serisi.
8. Floyd R1990. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J*; 4:2587-2597.
9. McCord J. 1985. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med*; 312:159-163.
10. Fleming J., Miguel J., Econimos A. 1982. Is cell aging caused by respiration dependent injury to the mitochondrial genome? *Gerontol*, 28-44.
11. Aslan F. Apoptozis ve Gözdeki yeri. [med.ege.edu.tr/Image/gozdoc/apoptozis\\_fatih.doc](http://med.ege.edu.tr/Image/gozdoc/apoptozis_fatih.doc) (Erişim Tarihi: 14.04.2014)
12. Anonim.Damar Sertliğine Bitkisel Tedavi. [www.kalpdamar.com](http://www.kalpdamar.com). (Erişim Tarihi: 07.05.2008).
13. Dean R. T., Fu S., Stocker R., Davies M. J. 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*. 324 (1): 1-18.
14. Usmar V. D., Halliwell B. 1996. Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and vascular system. *Pharmaceutical Res*. 13(5): 649-662.
15. Berlett B. S., Stadtman E. R. 1997. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 272 (33): 20313-20316.
16. Esterbauer H., Zollner H. 1989. Methods for determination of aldehydic lipid peroxidation products. *Free Radic Biol Med* 7:197-203.
17. Evans P., Lyras L., Halliwell B. 1999. Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods Enzymol* 300: 145-156.
18. Stadtman E. R., Berlett B. S. 1998. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Drug Metab Rev* 30: 225-243.
19. Çakatay U., Telci A., Kayalı R., Sivas A., Akçay T. 2000. Effect of a-lipoic acid supplementation on oxidative protein damage in the streptozotocin-diabetic rat. *Res Exp Med* 199: 243-251.
20. Levine R. L., Williams J. A., Stadtman E. R., Shacter E. 1994. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 233-346.
21. Argun M. <http://opac.sdu.edu.tr/>.(Erişim Tarihi:10.05.2013).
22. Butterfield D. A., Koppal T., Howard B., Subramaniam R., Hall N., Hensley K., Yatin S., Allen K., Aksenov M., Aksenova M., Carney J. 1998. Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butylalpa-phenylnitron and vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*, 854: 448-462.
23. Liu J., Wang X., Shigenaga M. K., Yeo H. C., Mori A. 1996. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of the rats. *FASEB J*, 10: 1532-1538.
24. Reznick A. Z., Packer L. 1994. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*, 233: 357-363.

25. Evans P., Lyras L., Halliwell B. 1999. Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods Enzymol*, 300: 145-156.
26. Harman D. 1992. Free radical theory of aging, history. *Free Radicals and Aging*, 1-10.
27. Harman D. 1981. The Aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 78(11): 7124-7128.
28. Schafer C., Thorling E. B. 1990. Lipid Peroxidation and antioxidant supplementation in old age. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 50:69-75.
29. Pryor W. A. 1987. The free radical Theory of aging revisited; a critique and a suggested disease specific theory. *Modern Biological Theories of Aging*, 89-112.
30. Anonim. Detoksun Vazgeçilmezi Sağlıklı Beslenme. [www.ntvmsnbc.com](http://www.ntvmsnbc.com). (Erişim Tarihi: 11.05.2009).
31. Mis L. 2010. Çinko bakımından yetersiz diyet ve çinko ilavesinin deneysel böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda lipid peroksidasyonu ve eritropoetin seviyelerine etkisi. YYÜ, SBE, Doktora tezi, 88s. Van.
32. Yeltekin A. Ç. 2012. Van İli Çatak İlçesinde Yetiştirilen Alabalıklarda (*Oncorhynchus mykiss*) Bazı Antioksidanlar ve Yağ Asitleri Düzeylerinin Mevsimsel Değişiminin İncelenmesi. YYÜ, FBE, Doktora tezi, 108s. Van.
33. Taneja N., Tjalkens R., Philbert M. A., Rehemtulla A. 2001. Irradiation of mitochondria initiates apoptosis in a cell free system. *Oncogene*. 20(2): 167-77
34. Thompson C. B. 1995. Apoptosis in the pathogenesis of autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 267: 1456-1462.
35. Eröz R., Karataş A., Alkoç A., Baltacı D., Oktay M., Çolakoğlu S. 2012. *Düzce Tıp Dergisi*. 14(2): 87-101.
36. Liu F. T., Newland A. C., Jia L. 2003. Bax conformational change is a crucial step for PUMA-mediated apoptosis in human leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* 310: 956-62.
37. Oda E., Ohki R., Murasawa H., Nemoto J., Shibue T., Yamashita T., Tokino T., Taniguchi T., Tanaka N. 2000. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science* 288:1053-1058.
38. Meyer N., Kim S. S., Penn L. Z. 2006. The Oscar-worthy role of Mycin apoptosis. *Semin Cancer Biol* 16: 275-287.