

BİYOKİMYADA

Yeni Gelişmeler ve Güncel Konular

COVID-19 (2019-nCoV) Blood Sample test
☐ + positive ☐ - negative

Editör
FERİT KARGIN

BİDGE Yayınları

Biyokimyada Yeni Gelişmeler ve Güncel Konular

Editörler: Prof. Dr. Ferit KARGIN

ISBN: 978-625-372-246-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.06.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
Epigenetik Düzenlemede DNA metilasyonunun Önemi	4
Durmuş AYAN	4
İsmail SARI	4
Hücre Ölümü ve Yenilenme Mekanizmaları: Apoptoz, Nekroz ve Otofaji	28
Muhammed Mehdi ÜREMİŞ	28
Role of Talin1 And Kindlin Peptides In Integrin Activation	71
Levent SARIYILDIZ	71
Esma MENEVŞE	71

BÖLÜM I

Epigenetik Düzenlemede DNA metilasyonunun Önemi

Durmuş AYAN¹
İsmail SARI²

Giriş

Gen ifadesini ve düzenlenmesini yöneten karmaşık mekanizmaları anlamak, biyolojik sistemlerin karmaşıklığını çözmek için temeldir. Çok sayıda düzenleyici süreç arasında DNA metilasyonu, gen ekspresyon modellerini etkileyen önemli bir epigenetik modifikasyon olarak öne çıkıyor. Bu derleme, gen ekspresyonu ile metilasyon arasındaki iç içe geçmiş ilişkiyi inceleyerek bunların sağlık, hastalık ve evrim dinamikleri üzerindeki rollerine ışık tutmayı hedeflemektedir. Ayrıca mitokondriyal DNA metilasyonun ardında yatan hastalık mekanizmalarına

¹ Doç. Dr. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyokimya AD

² 2 Doç. Dr. Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyokimya AD

değınmektedir. Neticede hem çekirdek hem de mitokondriyal DNA metilasyon seviyelerinde meydana gelen değışiklikler ve bu değışikliklere neden olan karmaşık yolak bağlantılarının çözümlenmesi için çalışmaların popölasyon bazlı araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Metilasyon Yoluyla Gen İfade Modölasyonu

Gen ekspresyonunun düzenleyen önemli bir epigenetik mekanizma olan DNA metilasyonu hakkındaki çalışmalar gen promoter bölgesindeki CpG adalarına odaklanmış ve prtomotor metilasyon mekanizması net bir şekilde aydınlatılmıştır. Gen ifadesinin ilk adımı olan bir genin transkripsiyonunu başlatılmasında rol alan spesifik promotor bölgelerindeki CpG'lerin metilasyona uğraması sonucu genellikle transkripsiyon faktörlerinin bağlanması engellenmekte veya trankrsipsiyon baskılayıcı proteinlerin bir araya gelmesini baskılanmakta ve bu suretle transkripsiyonun baskılanması gerçekleşmektedir. (Degerman & ark., 2014)

DNA metilasyonu dışında metil gruplarının transfer edildiğı başka bir epigenetik mekaniz da histon metilasyonudur. Histon lizin veya arjinin metiltransferazlar (HMT'lar) ile katalizlenir ve histon demetilazlar (HDM'lar) bu metil gruplarının uzaklaştırılmasında rol alır. Hem promotor bölge metilasyonu hem de histon proteinleri metilasyonu (örneğin, histon H3K9, H3K27 veya H4K20'nin metilasyonu) kromatinin daha sıkı paketlenmesine yol açar. Bu da transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimini zorlaştırır ve gen ifadesini baskılar. Öte yandan H3K4, H3K36 ve H3K79 histon proteinlerinin metilasyonu gen ekspresyonunda artışa yol açar. Yani DNA metilasyonu, gen ekspresyonu üzerindeki etkisini kromatin organizasyonunu değışikliğe uğratarak gösterebilmektedir. Ayrıca,

metile DNA'ya bağlanan repressörler, histon deasetilazlar ile bir kompleks meydana getirerek çalışır.

Genom çapında metilasyon çalışmaları, DNA metilasyonunun sadece gen promotorlarında değil aynı zamanda gen gövdelerinde de yaygın olduğunu göstermiştir. Promoter hipermetilasyonu sıklıkla transkripsiyonel baskıya yol açarken, gen gövdesi metilasyonu artan ekspresyon seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Omurgalılarda somatik dokulardaki DNA metilasyonu DNA metiltransferaz enzimi aracılığı CpG (C;sitozin-P;fosfat-G;Guanin) bölgelerinde bulunan sitozindeki pirimidin halkasının 5 numaralı karbonuna metil grubunun eklenmesiyle gerçekleşir. 5 metil sitozin oluşmasıyla sonuçlanan bu süreçte metil vericisi S-Adenozil Metiyonindir (SAM). CpG bölgelerinin genomda heterojen bir şekilde dağıldığı bilinmekle birlikte bu bölgelerin başta promotör bölgeler olmak üzere genomda bazı bölgelerde daha yüksek yoğunluklarda kümelenme eğiliminde oldukları açığa kavuşturulmuştur. Bu bölgelere CpG adaları (CGI) ismi verilmiştir. İnsan genomunda 28.890 CpG adası bulunur. Bunların çoğu fonksiyonel genlerin promotör bölgelerindedir ve çoğunlukla metillenmemiştir. Bunula birlikte CpG bölgeleri gen gövdesi ve genler arası bölgelerde de yer almaktadır. Gen gövdesi bölgelerinde yaklaşık 9000 CpG adası tanımlanmıştır ve bunların %30-40'ı metillenmiş olduğu ortaya konmuştur. Hayvan genomlarındaki gen gövdesi metilasyonunun bitkilerdekine benzer olduğu, öncelikli olarak ılımlı düzeyde eksprese edilen ve evrimsel olarak korunmuş housekeeping genlerin ekzonlarında meydana geldiği ve transkripsiyonun düzenlenmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir. İnsan genomunda metillenmiş gen

gövdesi bölgelerinin daha yüksek gen transkripsiyon seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, gen gövdesi metilasyonu histon modifikasyonu ve alternatif splicing gibi süreçleri de etkileyebilmektedir. (Jones, 2012)

Tüm bunlara ek olarak son zamanlardaki araştırmalar DNA' da CpG bölgesi dışındaki bazı alanların da metilasyona uğradığına dikkat çekmektedir. Özetle DNA metilasyonu promotor bölge ve gen gövdelerindeki CpG adalarında veya bu alanların dışında da meydana gelebilmektedir. Ayrıca genomik DNA' ya ek olarak mitokondriyal DNA' da metilasyona uğramakta ve bu suretle epigenetik olarak düzenlenmektedir. Ayrıca DNA' nın hidroksimetillenerek de gen ekspresyonunun düzenlendiği ortaya konmuştur. Hidroksimetilsitozin (5hmC), sitozinden türetilen bir DNA bazıdır ve memeli genomundaki altıncı baz olarak kabul edilir. 5hmC'nin keşfi ve artan gen ekspresyonu ile ilişkisi, gen regülasyonu ve hücresel süreçleri anlamamız için önemli etkilere sahiptir. 5hmC gibi DNA modifikasyonlarının gen aktivitesini kontrol etmede ve hücre kaderini belirlemede dinamik bir rol onayladığı düşünülmektedir. (Q. Wang & ark., 2022) Bu sürecin gen ekspresyonu düzenleme mekanizmalarını anlamanın çok önemli olduğu gelişimsel biyoloji, kanser araştırmaları ve rejeneratif tıp dahil olmak üzere çeşitli alanlarda etkileri olabilir. 5hmC, nöronal yapı ve fonksiyonun korunmasında, epigenom yeniden programlamasında, DNA demetilasyonunun başlatılmasında, hücresel farklılaşmada, yaşlanmada ve gen ekspresyonu düzenlemesinde önemli roller oynar. Elde edilen kanıtlar, DNA metilasyonu ve hidroksimetilasyonun rollerinin karmaşık olduğunu ve farklı genetik bağlamlara göre değiştiğini ve hastalıklarda

gözlemlenen değişiklikleri yorumlamak için kapsamlı bir anlayış gerektirdiğini göstermektedir. 5hmC öncelikle embriyonik kök hücrelerde ve nöronlarda bulunur. Beyinde de yüksek seviyelerde bulunmakla birlikte kök hücre bölgelerinde düşük düzeydedir. Bir diğer ifadeyle 5hmC'nin dağılımı dokuya özgüdür ve rastgele değildir. Seviyeleri çeşitli kanserlerde önemli ölçüde değişime uğrar. (Rustad & ark., 2019; Q. Wang & ark., 2022; Yan & ark., 2023)

DNA Metilasyonun Klinik Önemi

Çevresel faktörler ve yaşam tarzına göre epigenetik modifikasyonların etkilenebildiğı, bu durumun da çeşitli hastalıklara karışı bireysel hassasiyette gen-çevre etkileşimlerinin önemli bir örneğı olduğı vurgulanmaktadır. DNA metilasyonundaki aksaklık ya da dengesizliklerin kanser, nörogelişimsel bozukluklar ve metabolik sendrom gibi çeşitli patolojik durumların gelişiminde rol alabilmektedir. Buna ek olarak global DNA hipometilasyonunun insan kanserinin ayırt edici özelliğı olduğı ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda özellikle meme kanserinde global DNA hipometilasyonunun baskılayıcı kromatin alanlarının oluşumu ve gen susturulması ile ilişkili olduğı gözlenmiştir. Teorik olarak gen ekspresyon seviyelerinde artışa neden olması beklenen hipometilasyonun karsinogenezdeki işlevsel etkileri altından yatan mekanizmalar günümüzde halen gizemini korumaktadır. (S. Li & Tollefsbol, 2021)

Epigenetik alanındaki uzmanlar belirli gen lokuslarındaki anormal metilasyon profillerinin bu gibi hastalıkların teşhisi ve prognozuna hizmet eden önemli potansiyel belirteçler olabileceğı değerlendirilmektedir. Araştırmacılar ayrıca birçok genin ekspresyon düzenlemesinde rol alan gen gövdesi metilasyonundaki

anormal durumların da malign tümörlerin oluşumu ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu açığa çıkarmıştır. Çok sayıda çalışma tümör prognozu, büyümesi ve farklılaşması, gelişimi ve tedavisi ile yakından ilişkili gen gövdelerinde anormal metilasyonunun olduğunu göstermiştir. (Özgür & ark., 2020)

2.1 Anormal DNA Metilasyonu ve Kanser

DNA metilasyonu hem embriyonik hem de yetişkin kök hücrelerin transkripsiyonel düzenlenmesinde de rol oynayan önemli bir epigenetik mekanizma olduğu dikkate alındığında anormal DNA metilasyonunun normal kök hücrelerin kanser kök hücrelerine dönüşümüne yol açabileceği kabul edilmektedir. Bilindiği gibi kanser kök hücreleri, kendi kendini yenileme, kemoterapiye direnç ve yüksek metastaz yapma yeteneği gibi benzersiz özelliklere sahip olan küçük bir tümör hücresi popülasyonudur. Etkilenen özelliklerden biri, kanser kök hücrelerinin bölünerek daha fazla kanser kök hücresi üretme yeteneğini ifade eden kendini yenilemedir. Anormal DNA metilasyonu, kendini yenilemeyle ilgili genlerin düzenlenmesini etkileyerek kontrolsüz hücre bölünmesine ve kanser kök hücre popülasyonunun korunmasına yol açabilir. Etkilenen diğer bir özellik, kanser kök hücrelerinin bir tümörde farklı hücre türlerinin oluşumuyla sonuçlanan farklılaşma sürecidir. Anormal DNA metilasyonu normal farklılaşma sürecini bozabilir ve anormal özelliklere ve işlevlere sahip hücrelerin oluşmasına yol açabilir. Bu durum aynı zamanda bazı kanser kök hücrelerinde gözlenen çoklu ilaç direncine de katkıda bulunabilir. Buda hücrelerin kemoterapiye karşı dirençli hale gelmesine ve tedavi başarısızlığına katkı sunar. Ek olarak anormal DNA metilasyonu metastazda yer alan genlerin ekspresyonunu etkileyerek kanser kök

hücrelerinin metastatik yeteneğini de artırabilir. Anormal Böylece bu durum kanser kök hücrelerinin uzak bölgelere göçünü ve invazyonunu teşvik edebilir.

Kanserde anormal DNA metilasyonu genellikle global genom hipometilasyonu ve bölgeye özgü hipermetilasyon veya hipometilasyon ile karakterizedir. Spesifik genlerdeki DNA hipermetilasyonu dokuya spesifik bir şekilde gözlenebilmektedir ve ailesel kanserlerdeki germ hattı mutasyonları ile yakından ilişkilidir. Anormal hipermetile olan tümör baskılayıcı genlerin (TSG) ekspresyonları baskılanarak onkogeneze katkı sunabilir. Ancak genom çapındaki son analizler bu klasik modelin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anormal DNA metilasyonu kanserde hücre döngüsü ilerlemesi, yanlış eşleşme onarımı, hücre adezyonu, apoptoz ve transkripsiyon faktörleri ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılayabilir veya artırabilir. Hipermetillenmiş promotörler, transkripsiyonel baskılayıcıların ve histon modifiye enzimlerin aktive edilmesi yoluyla susturmaya tabi tutulur. Retinoblastomalı hastalarda retinoblastoma tümör baskılayıcı genin (*RB1*) promotör bölgesinde DNA hipermetilasyonunun tespiti ilk örnektir. Bunula birlikte tümör dokularında daha sonraki araştırmalarla DNA hipermetilasyonu yoluyla susturulan birçok kanser baskılayıcı gen tanımlanmıştır. Örneğin farklı kanser türlerinde hücre döngüsü ilerlemesini düzenleyen *p16INK4a* (*CDKN2A*) ve *p15INK4a* (*CDKN2B*) gen ekspresyonlarının () DNA hipermetilasyonu ile baskılandığı rapor edilmiştir. Prostat kanserinde ilginç bir şekilde genomda %25 oranında tekrarlayan hipermetillenmiş diferansiyel metilasyon bölgeleri (DMR'ler)tespit

edilmiştir. Tekrarlayan hiper DMR'lerin promotör bölgeleri ile örtüştüğü ve iyi bilinen tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılayabildiği belirtilmiştir. (J. Li & ark., 2020) Örneğin, bir tümör baskılayıcı gen plan peroksizomal membran protein 4 (*PXMP4*) ggeninin sekizfarklı kanser türünde hipermetilasyona uğradığı ve ekspresyonunun baskılandığı saptanmıştır. (Saghafinia & ark., 2018)

Son zamanlardaki araştırmalarda yeni teknolojik gelişmelerle birlikte tiroid kanserinde de diferansiyel metillenmiş bölgeler, global hipometilasyon ve çeşitli genlere özgü değişiklikler belirlenmiştir. Epigenetik alanındaki bu ilerlemeler ve DNA metilasyonunun daha derinlemesine anlaşılmasının tiroid kanserinin tanı, prognoz ve tedavisi açısından fayda sağlayacağı iddia edilmektedir. (Zafon & ark., 2019)

Ubiquitin-benzeri, PHD ve RING parmak domainleri içeren protein 1 (*UHRF1*) DNA metilasyonu ve kromatin modifikasyonu arasında bir bağlantı kuran önemli bir epigenetik düzenleyici proteindir. Hemimetillenmiş DNA'yı replikasyon çatallarında spesifik olarak tanır ve bağlanır. Daha sonra DNA replikasyonu yoluyla DNA metilasyon paterninin doğru bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için DNMT1 metiltransferazı sürece dahil eder. UHRF1 DNA metilasyonunun muhafaza edilmesindeki rolüne ek olarak, kromatin modifikasyonunda da önemli bir rol oynar. Çeşitli insan kolorektal kanser hücre hatlarında (HCT116 ve RKO hücreleri gibi) yüksek bir UHRF1 ekspresyonu tespit edilmiştir. UHRF1'in bu yüksek ekspresyonu sonucu promotör bölgelerin hipermetilasyonu yoluyla TSG'lerin ekspresyonunun baskılanmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Aksine bu hücrelerde

UHRF1 baskılandığı veya azaltıldığında ise promotör bölgelerde anlamlı bir demetilasyonun meydana geldiği gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak da daha önce hipermetilasyon ile baskılanan genlerin yukarı yönde regüle olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak UHRF1'in baskılanması suretiyle, kolorektal kanser hücrelerinin çoklu onkogenik özelliklerinin azaldığı ve bunun kolorektal kanserin ilerlemesini veya gelişimini potansiyel olarak engelleyebileceği iddia edilmiştir. (Nishiyama & Nakanishi, 2021)

Farklı kanser türlerinde metilasyon durumunda değişiklikler gözlenen bir diğer gen grubu ise ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılarıdır. ABC taşıyıcıları kanser hücrelerinin birden fazla ilaca karşı dirençli hale gelme yeteneği olarak bilinen çoklu ilaç direncinde (MDR) önemi olan proteinlerdir. MDR kanser tedavisinde sınırlı etkililiğe ve hatta tedavinin başarısız olmasına yol açabilmektedir. ABC taşıyıcılarının, ilaçları aktif olarak kanser hücrelerinden dışarı pompaladıkları ve hücreleri etkili bir şekilde öldürmesini önledikleri bilinmektedir. ABC taşıyıcılarının MDR' deki bu rollerine ek olarak, elde edilen bulgular bu proteinlerin aynı zamanda tümörün başlatılması, ilerlemesi ve metastazı süreçlerinde de rol oynadıklarına işaret etmektedir. Yani ABC taşıyıcılarının anormal ekspresyonları ve/veya işlevleri vücutta kanser hücrelerinin gelişmesine ve yayılmasına katkıda bulunabilirler. Bu nedenle bu taşıyıcılar kanser tedavisi için potansiyel hedef haline gelmiştir. Kanserde ABC taşıyıcılarının DNA metilasyonunu araştıran çalışmalar çoğunlukla *ABCB1* ve *ABCG2* genlerine odaklanmıştır. Öte yandan MDR gelişiminde rol oynayan *ABCC1* gibi diğer ABC taşıyıcılarının DNA metilasyon durumunu sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Şu ana kadar ABC genlerine ait metilasyon düzeyleri

birçok kanser türünde incelenmiş olsa da daha çok meme, prostat kanseri ve akut lösemide araştırılmıştır. ABCB1 promotorünün akut lösemi, meme ve prostat kanserinde yaygın olarak hipermetile olduğu tespit edilirken, MDR hücre hattı modellerinde hipometile olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde ABCG2 promotörünün de ALL lösemi, over ve prostat kanseri için oluşturlar MDR hücre hattı modellerinde hipometile durumda olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan bu gen promotorünün kolon kanseri, multipl miyelom, EBV mide kanseri ve akut lösemide hipermetile durumda olduğu rapor edilmiştir. Buradan da anlaşıldığı gibi ABC genleri DNA metilasyon durumu ile kanser arasındaki ilişikliyi araştıran çalışmalardan elde edilen verilerin bir kısmı çelişkilidir ve bunun nedeni araştırmalarda kullanılan farklı analitik metodolojilere dayandırılmıştır. (Zappe & Cichna-Markl, 2020)

DNA metilasyon süreçlerinin kan hücrelerinin gelişiminde (hematopoez) de rol alması sebebiyle metilasyondaki anormallikler hematopoezin doğru bir şekilde meydana gelmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Dolayısıyla bu süreç akut miyeloid lösemi (AML) gibi hematolojik malignitelerin gelişmesine yol açabilir. Nitekim bu konuda ortaya çıkan verileri DNA metilasyonunun düzensizliğinin heterojen bir hastalık olan AML'nin başlatılmasında ve ilerlemesinde anahtar bir olay olduğunu işaret etmektedir. (Yang & ark., 2019)

On-onbir translokasyon (TET) enzimleri, DNA demetilasyonu sürecinin ilk adımı olan DNA'nın hidrosimetilasyonunu katalize etmekten sorumludur. DNA metilasyon kalıplarının oluşturulmasında ve sürdürülmesinde kritik öneme sahip olan DNA metiltransferazlar ve on-onbir translokasyon

(TET) ailesi dioksjenazlarındeki genetik değişiklikler veya mutasyonların DNA metilasyonunun normal dinamiklerini bozabildiği, bu suretle anormal gen ekspresyonuna ve AML dahil hematolojik malignitelerin gelişmesine yol açabildiği bildirilmektedir. Ayrıca AML gelişimiyle ilişkili anormal DNA metilasyon modelleri ortaya konmuş ve anormal DNA metilasyonunun AML'nin ayırt edici özelliği olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir. Ayrıca DNA metilasyon durumunun AML'de erken tanı, prognostik tahmin ve tedavi kararlarına rehberlik etmek üzere kullanılabilecek güçlü bir epigenetik belirteç olabileceği değerlendirilmektedir. DNA metilasyonunun regüle edilmesi yoluyla gelecekte AML tedavisinde etkili bir strateji olabileceği i öne sürölmektedir. (Poole & ark., 2019; P. Wang & ark., 2019)

2.2 DNA Metilasyonu Alzheimer ve Nöral Gelişim

Epigenetik modifikasyonlar Alzheimer hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Spesifik olarak, DNA metilasyonu ve hidroksimetilasyonun Alzheimer hastalığında rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, histon posttranslasyonel modifikasyonlarını, kodlama yapmayan RNA' lar özellikle de gen ifadesini düzenleyen mikroRNA'ların Alzheimer patogeneğinde etkili olduğu açığa çıkarılmıştır. (Nikolac Perkovic & ark., 2021)

DNA metilasyonunun beyin gelişimi, öğrenme, hafıza ve bu süreçlerle ilişkili hastalıklarda da etkilidir. İnsan beyinde DNA metilasyonunda evrimsel değişiklikler gözlemlenmiştir; CG dışı bağlamda artan metilasyon ve CG bağlamında azalan metilasyon, genlerin sırasıyla aşağı ve yukarı regülasyonuna yol açmaktadır. Bu

süreçlerdeki anormalliklerin nöropsikiyatrik hastalıklara karşı savunmasızlığın artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Doğumdan sonra beyin geliştikçe, CG olmayan bölgelerdeki DNA metilasyon sürecinin nöronların olgunlaşmasında rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca beyindeki CH metilasyonunun doğum sonrası nöronal olgunlaşma ile ilişkili olduğunu ileri sürülmektedir. CH metilasyonunun transkripsiyonel aktivite ile ilişkili olarak belirli beyin hücresi tiplerinde uygun gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynadığı değerlendirilmiştir. Ancak CH metilasyonunun insanın evrimi boyunca nasıl değiştiği ve insan beyninin şekillenmesinde nasıl bir rol oynadığı konusundaki bilgiler henüz sınırlıdır. İnsan beyninin evrimi sırasında CH metilasyonunun öneminin ortaya çıkarılmasının, insan beyninin diğer türlerle karşılaştırıldığında benzersiz özelliklerine ışık tutabileceği ileri sürülmektedir. (Jeong & ark., 2021)

2.3 DNA Metilasyonu ve Diyabet

T2DM'de metabolik ve epigenetik değişiklikler arasındaki etkileşimin genleri açıp kapatabilen bir süreç olan DNA metilasyonunu etkileyebileceği iddia edilmektedir. Gen ifadesindeki değişikliklerle sonuçlanan bu sürecin kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde önemli olan pankreatik adacık β hücrelerinin fonksiyonunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. (Davison & ark., 2021) Başka bir mekanizma ise poli ADP-ribosilasyon (PARilasyon) adı verilen bir postranslasyonel bir süreçteki aksaklığın anormal DNA metilasyonunda düzensizlik ve demetilasyonunda artışla sonuçlandığı bunun da diyabette gözlemlenen farklı gen ekspresyon paterninin nedeni olabileceği iddia edilmiştir. (Tolić & ark., 2022; Zampieri & ark., 2021) Poli(ADP-

riboz) polimerazlar (PARP'ler) enzimleri aracılığı ile gerçekleştirilen bir postranslasyonel modifikasyon olan PARilasyonun DNA onarımı ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi çeşitli hücrel işlemlerde rol oynadığı gösterilmiştir. PARilasyonun baz eksizyon onarımına dahil olarak DNA demetilasyonunu etkilediği belirtilmiştir. Son çalışmalar PARP'a bağımlı PARilasyonun aynı zamanda on-onbir translokasyon (TET) enzimleri üzerinde de doğrudan bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu veriler PARilasyonun ile DNA metilasyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. (Tolić & ark., 2022)

Ayrıca, bu alanda yapılan çalışmalar PARilasyon hiperaktivasyonunun bozulmuş glukoz metabolizması ve T2DM gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. PARilasyonun aşırı derecede aktive edilmesi durumunda vücudun kan şekeri seviyelerini düzenleme yeteneğinin olumsuz yönde etkilenebileceği ve T2DM gelişimine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir. Ancak PARP ve TET enzimleri DNA demetilasyonundaki tüm mekanizmalarının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. (Zampieri & ark., 2021)

Ek olarak, DNA demetilasyonunda rol oynayan TET dioksijenaz enzimlerin aktive edilmesinde α -ketoglutarat rol alırken, mitokondrideki süksinat ve diğer moleküller inhibe edilmesini yol açar ve bu suretle de hipermetilasyona yol açabilirler. Hipergliseminin DNA'nın stabilitesini korumak için önemli askorbik asitin tükenmesine neden olabileceği bildirilmiştir. Yüksek kan şekeri düzeylerinin aynı zamanda DNA'ya zarar verebilecek reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini de artırdığı bilinmektedir. ROS

düzeylerindeki artış başta olmak üzere hücre ortamındaki bu değişikliklerin 5-metilsitozin adı verilen spesifik bir DNA bazının oksidasyonunu daha da artırdığı ve TET enzimlerinin anormal aktivasyonu ile sonuçlandırıldığı belirtilmiştir. (Davison & ark., 2021)

Tüm bunlara ek olarak diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan metforminin, epigenetik mekanizmaları etkileyerek gen ifadesini değişime uğrattığı gözlenmiştir. Özellikle diferansiyel metillenmiş bölgeler (DMR) ve lncRNA ile ilişkili DNA metilasyon bölgeleri incelendiğinde metformin kullananların sağlıklı gönüllülere kıyasla hipermetile alanların sayısının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklerden hareketle DMR'ler ve lncRNA ile ilişkili DNA metilasyon bölgelerinin diyabetli hastalarda terapötik izleme için potansiyel hedefler olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir. (Solomon & ark., 2020)

3. Mitokondriyal DNA metilasyonu ve Klinik Önemi

Mitokondri de tıpkı çekirdek gibi kendi DNA'sına sahiptir ve bu organel metabolizma, hücre ölümü, yaşlanması gibi faaliyetlerde önemli rollere sahiptir. Mitokondrinin oksijenli solunumun gerçekleştiği hücresel kompartıman olması sebebiyle aerobik solunum sonucu oluşan reaktif oksijen moleküllerine sıklıkla maruz kalmaktadır. Çekirdekte olduğu gibi mitokondriyal DNA'nın histonlarla korunmaması, DNA' sının bu reaktif oksijen türlerine maruziyetini ve mutasyon oluşma riskini de artırmaktadır. Mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) çekirdek DNA'sı kadar gelişmiş DNA tamir mekanizmalarına sahip olmaması da mutasyona uğrama riskini önemli derece de artırmaktadır. (Tunçdemir & Karataş, 2021)

Mitoepigenetik ya da mitokondriyal epigenetik, mitokondriyal DNA dizisinde değişiklik olmaksızın mitokondriyal genlerdeki değişiklikleri ifade etmektedir. Birçok alışma mitokondriyal genomdaki mutasyonların kansere neden olabileceğini bildirirken, mitokondrideki epigenetik değişiklikler ile kanser arasındaki ilişki üzerine araştırmalar sınırlıdır ve bu alandaki araştırmalar devam etmektedir. Mitoepigenetik mekanizmaların anlaşılmasının kanserin erken tanısı önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecek araç ve teknolojilerin geliştirilmesine önemli katkılar sunacağı düşünölmektedir. (Wagner & ark., 2022)

mtDNA mutasyonları ve mitokondrideki sinyal yolları, enerji metabolizmasını etkileyen epigenetik düzenlemedeki anormalliklerin kanser gelişiminde ve tedaviye yanıtta çok önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Yani mitokondriyal homeostazda dengesizliklere yol açan bu durumlar neoplastik dönüşüm, metastaz ve tedavi direncine katkı sağlayabilir. (Wagner & ark., 2022)

D-loop bölgesinde mtDNA metilasyonu ve hidroksimetilasyonun tespit edilmiş olması, mitoepigenetiğin kanserin ilerlemesine dahil olduğu düşöncesini uyandırmıştır. mtDNA' nın kodlanma yapmayan bir bölümü olan D-loop bölgesi mtDNA replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. alışmalar D-loop bölgesindeki metilasyonun hem mtDNA gen transkripsiyonunu hem de replikasyonu etkileyebileceğini göstermiştir. mtDNA replikasyonu ve replikasyon faktörlerinin DNA metilasyonu ile hücre özgü bir şekilde düzenlendiği belirtilmektedir. (Stocco & ark., 2022; Stocco & Coppedè, 2021) Bu durum replikasyon faktörlerine özgü DNA

metilasyon seviyesinin hücre tipine göre farklılık gösterebileceği anlamına gelmektedir. Özetle DNA metilasyonunun modülasyonunun mtDNA kopya sayısının kontrolünde rol oynadığını söyleyebiliriz. İlginç bir şekilde mtDNA daki mutasyonlar ve polimorfizmlerin de nükleer DNA' nın kopya sayısını etkiyebildiği ve bu yolla, nükleer genom tarafından kodlanan ve tümör oluşumunda yer alan bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyebildiği rapor edilmiştir. mtDNA nükleer metilasyon ve gen ekspresyonunu etkileyebildiği iddia edilmektedir. (Sun & St John, 2018; Vivian & ark., 2017)

Sadece kanser değil, obezite, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklara ait hayvan modellerinde ve insan dokularında mtDNA'nın metilasyon ve hidroksimetilasyon seviyelerinin değişme uğradığı saptanmıştır. MtDNA genomunda özellikle D-loop bölgesindeki metilasyon ve hidroksimetilasyon bölgelerindeki metilasyon durumlarındaki anormalliklerinde bu gibi hastalıklar ve mitokondriyal fonksiyon bozuklarıyla da ilişkilendirilen bazı hastalıkların patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. (Stoccoro & Coppedè, 2021)

Son çalışmalarda mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve özellikle de düşük mtDNA kopya sayısının Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bir araştırmada Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyin dokusundaki mtDNA'nın metilasyonunda hasta olmayanlara kıyasla önemli farklılıklar olduğu tespit etmiştir. Bu farklılığın Alzheimer hastalarında baskın olarak hipometilasyon yönünde olduğu raporlanmıştır. (Nikolac Perkovic

& ark., 2021) Dahası Alzheimer hastalığı olan bireylerde hipometilasyon gösteren mtDNA'nın spesifik bölgelerini tanımlanmış ve bunların mt-rRNA'yı (mitokondriyal ribozomal RNA), mt-tRNA'yı (mitokondriyal transfer RNA) ve D-Loop bölgesinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. (Ding & ark., 2023) Bunula birlikte amiloid öncü protein/presenilin 1 (APP/PS1) transgenik fare modellerinin hipokampusunda 12 S rRNA geni metilasyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Ek olarak, bu transgenik farelerde hem mtDNA kopya sayısında hem de mitokondriyal genlerin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Sonuç olarak her ne kadar geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulsa da elde edilen bulgular mtDNA metilasyonundaki değişikliklerin Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. (Xu & ark., 2019) Hastalığın ilerlemesi ile mtDNA seviyelerinin giderek azaldığına ve D-loop bölgesindeki metilasyon modellerindeki değişikliklere işaret eden veriler mtDNA ve metilasyonunun ileri çalışmalarla açığa kavuşturulması gelecekte Alzheimer hastalığının erken tespiti, prognozu ve patogenezi için fayda sağlayabilir. (Stocco & ark., 2022)

Son olarak, insülin direnci, T2D veya obeziteli bireylerin iskelet kası mitokondrilerinde yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin olduğu belirtilmektedir. Bu bilgiden hareketle bu anormalliklerde hem mtDNA hem de nükleer DNA'da mitokondrinin yapısı ve işlevinde rol oynayan genlerin epigenetik düzenlemesinin rol alabileceği değerlendirilmektedir. Şiddetli obeziteyle mtDNA'nın anlamlı olarak daha yüksek düzeyde D-Loop metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. (Bordoni & ark., 2022; Rautenberg & ark., 2022)

Sonuç:

Sonuç olarak, gen ifadesi ile metilasyon arasındaki karmaşık etkileşim, hücresel süreçlerin dinamik düzenlenmesini düzenler; bu da gelişim, sağlık ve evrim üzerinde derin etkiler yaratır. Bu düzenleyici ağların karmaşıklığının çözülmesi, biyolojik sistemlere ilişkin anlayışımızı ilerletmeyi ve epigenetik mekanizmaları hedef alan yenilikçi terapötik müdahalelerin önünü açmayı vaat ediyor.

Kaynaklar

Bordoni, L., Perugini, J., Petracci, I., Mercurio, E. D., Lezoche, G., Guerrieri, M., Giordano, A., & Gabbianelli, R. (2022). Mitochondrial DNA in Visceral Adipose Tissue in Severe Obesity: From Copy Number to D-Loop Methylation. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 27(6), 172. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2706172>

Davison, G. W., Irwin, R. E., & Walsh, C. P. (2021). The metabolic-epigenetic nexus in type 2 diabetes mellitus. *Free Radical Biology & Medicine*, 170, 194-206. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.025>

Degerman, S., Landfors, M., Siwicki, J. K., Revie, J., Borssén, M., Evelönn, E., Forestier, E., Chrzanowska, K. H., Rydén, P., Keith, W. N., & Roos, G. (2014). Immortalization of T-cells is accompanied by gradual changes in CpG methylation resulting in a profile resembling a subset of T-cell leukemias. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 16(7), 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.07.001>

Ding, B., Zhang, X., Wan, Z., Tian, F., Ling, J., Tan, J., & Peng, X. (2023). Characterization of Mitochondrial DNA Methylation of Alzheimer's Disease in Plasma Cell-Free DNA. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(14), 2351. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142351>

Jeong, H., Mendizabal, I., Berto, S., Chatterjee, P., Layman, T., Usui, N., Toriumi, K., Douglas, C., Singh, D., Huh, I., Preuss, T. M., Konopka, G., & Yi, S. V. (2021). Evolution of DNA methylation

in the human brain. *Nature Communications*, 12(1), 2021.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21917-7>

Jones, P. A. (2012). Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews. Genetics*, 13(7), 484-492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>

Li, J., Xu, C., Lee, H. J., Ren, S., Zi, X., Zhang, Z., Wang, H., Yu, Y., Yang, C., Gao, X., Hou, J., Wang, L., Yang, B., Yang, Q., Ye, H., Zhou, T., Lu, X., Wang, Y., Qu, M., ... Sun, Y. (2020). A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature*, 580(7801), 93-99.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2135-x>

Li, S., & Tollefsbol, T. O. (2021). DNA methylation methods: Global DNA methylation and methylomic analyses. *Methods* (San Diego, Calif.), 187, 28-43.
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.10.002>

Nikolac Perkovic, M., Videtic Paska, A., Konjevod, M., Kouter, K., Svob Strac, D., Nedic Erjavec, G., & Pivac, N. (2021). Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 11(2), 195.
<https://doi.org/10.3390/biom11020195>

Nishiyama, A., & Nakanishi, M. (2021). Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends in Genetics: TIG*, 37(11), 1012-1027. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.05.002>

Özgür, E., Tıǧlı, H., & Tıǧlı, H. (2020). İnsan Hastalıklarında Epigenetiğın Rolüne Klinik Bakış. *Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences*, 10, Article 10.
<https://doi.org/10.38079/igusabder.653270>

Poole, C. J., Lodh, A., Choi, J.-H., & van Riggelen, J. (2019). MYC deregulates TET1 and TET2 expression to control global DNA (hydroxy)methylation and gene expression to maintain a neoplastic phenotype in T-ALL. *Epigenetics & Chromatin*, 12(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s13072-019-0278-5>

Rautenberg, E. K., Hamzaoui, Y., & Coletta, D. K. (2022). Mini-review: Mitochondrial DNA methylation in type 2 diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 968268. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.968268>

Rustad, S. R., Papale, L. A., & Alisch, R. S. (2019). DNA Methylation and Hydroxymethylation and Behavior. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 42, 51-82. https://doi.org/10.1007/7854_2019_104

Saghafeinia, S., Mina, M., Riggi, N., Hanahan, D., & Ciriello, G. (2018). Pan-Cancer Landscape of Aberrant DNA Methylation across Human Tumors. *Cell Reports*, 25(4), 1066-1080.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.082>

Solomon, W. L., Hector, S. B. E., Raghubeer, S., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., & Matsha, T. E. (2020). Genome-Wide DNA Methylation and LncRNA-Associated DNA Methylation in Metformin-Treated and -Untreated Diabetes. *Epigenomes*, 4(3), 19. <https://doi.org/10.3390/epigenomes4030019>

Stoccoro, A., Baldacci, F., Ceravolo, R., Giampietri, L., Tognoni, G., Siciliano, G., Migliore, L., & Coppedè, F. (2022). Increase in Mitochondrial D-Loop Region Methylation Levels in Mild Cognitive Impairment Individuals. *International Journal of*

Molecular Sciences, 23(10), 5393.
<https://doi.org/10.3390/ijms23105393>

Stoccoro, A., & Coppedè, F. (2021). Mitochondrial DNA Methylation and Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4594.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094594>

Sun, X., & St John, J. C. (2018). Modulation of mitochondrial DNA copy number in a model of glioblastoma induces changes to DNA methylation and gene expression of the nuclear genome in tumours. *Epigenetics & Chromatin*, 11(1), 53.
<https://doi.org/10.1186/s13072-018-0223-z>

Tolić, A., Ravichandran, M., Rajić, J., Đorđević, M., Đorđević, M., Dinić, S., Grdović, N., Jovanović, J. A., Mihailović, M., Nestorović, N., Jurkowski, T. P., Uskoković, A. S., & Vidaković, M. S. (2022). TET-mediated DNA hydroxymethylation is negatively influenced by the PARP-dependent PARylation. *Epigenetics & Chromatin*, 15(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/s13072-022-00445-8>

Tunçdemir, M., & Karataş, M. (2021). Mitokondriyal Epigenetik ve Kanser. *Cerrahpaşa Medical Journal*, 45(2), Article 2.
<https://doi.org/10.5152/cjm.2021.21009>

Vivian, C. J., Brinker, A. E., Graw, S., Koestler, D. C., Legendre, C., Gooden, G. C., Salhia, B., & Welch, D. R. (2017). Mitochondrial Genomic Backgrounds Affect Nuclear DNA Methylation and Gene Expression. *Cancer Research*, 77(22), 6202-6214. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1473>

Wagner, A., Kosnacova, H., Chovanec, M., & Jurkovicova, D. (2022). Mitochondrial Genetic and Epigenetic Regulations in Cancer: Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/ijms23147897>

Wang, P., Yan, Y., Yu, W., & Zhang, H. (2019). Role of ten-eleven translocation proteins and 5-hydroxymethylcytosine in hepatocellular carcinoma. *Cell Proliferation*, 52(4), e12626. <https://doi.org/10.1111/cpr.12626>

Wang, Q., Xiong, F., Wu, G., Liu, W., Chen, J., Wang, B., & Chen, Y. (2022). Gene body methylation in cancer: Molecular mechanisms and clinical applications. *Clinical Epigenetics*, 14(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01382-9>

Xu, Y., Xu, L., Han, M., Liu, X., Li, F., Zhou, X., Wang, Y., & Bi, J. (2019). Altered mitochondrial DNA methylation and mitochondrial DNA copy number in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 520(1), 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.094>

Yan, R., Cheng, X., Gu, C., Xu, Y., Long, X., Zhai, J., Sun, F., Qian, J., Du, Y., Wang, H., & Guo, F. (2023). Dynamics of DNA hydroxymethylation and methylation during mouse embryonic and germline development. *Nature Genetics*, 55(1), 130-143. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01258-x>

Yang, X., Wong, M. P. M., & Ng, R. K. (2019). Aberrant DNA Methylation in Acute Myeloid Leukemia and Its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4576. <https://doi.org/10.3390/ijms20184576>

Zafon, C., Gil, J., Pérez-González, B., & Jordà, M. (2019). DNA methylation in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 26(7), R415-R439. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0093>

Zampieri, M., Bacalini, M. G., Barchetta, I., Scalea, S., Cimini, F. A., Bertoccini, L., Tagliatesta, S., De Matteis, G., Zardo, G., Cavallo, M. G., & Reale, A. (2021). Increased PARylation impacts the DNA methylation process in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Epigenetics*, 13(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01099-1>

Zappe, K., & Cichna-Markl, M. (2020). Aberrant DNA Methylation of ABC Transporters in Cancer. *Cells*, 9(10), 2281. <https://doi.org/10.3390/cells9102281>

BÖLÜM II

Hücre Ölümü ve Yenilenme Mekanizmaları: Apoptoz, Nekroz ve Otofaji

Muhammed Mehdi ÜREMİŞ¹

Giriş

Apoptoz ve nekroz, uzun yıllardır hücrelerde düzenlenen iki temel ölüm yolu olarak kabul edilmiş ve bu süreçlerin moleküler mekanizmaları, efektörleri, aktivatörleri, ilerleyişleri ve etkileşimleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Galluzzi et al., 2018). Son yıllarda ise, hücrelerin hayatta kalma veya ölüm süreçlerinde etkili olan, birbirinden farklı mekanizmalara sahip düzenlenmiş hücre ölüm yolları keşfedilmiştir. Bu yollardan biri olan otofaji, hücrenin kendini temizlemesi ve yenilemesi için gelişen bir sitoprotektif süreç olarak kabul edilmiştir. Otofaji, bir hücre ölüm

¹ Dr. Muhammed Mehdi ÜREMİŞ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2296-2422, mmuremis@hotmail.com

yolu olarak değerlendirilmekle birlikte, aynı zamanda hücrenin kendini temizlemesinin bir yolu olarak da tanımlanmıştır (Nikoletopoulou, Markaki, Palikaras, & Tavernarakis, 2013). Apoptoz, nekroz ve otofaji, hücrelerin ölüm veya hayatta kalma süreçlerinde yer alan üç farklı biyolojik mekanizma olmalarına rağmen, ortak moleküler işleyişler ve efektörler içermektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, lizozomal enzimler, kaspazlar, p53 ve Bcl-2 protein ailesi, hücrel yanıtın koordinasyonunda yer alan ortak mekanizmalar arasında bulunmakla birlikte, her bir süreç farklı efektör moleküller ile aktive olmakta ve kendine özgü moleküler yollarla ilerlemektedir (D'Arcy, 2019). Bu bölümde, hücre ölüm mekanizmaları olan apoptoz, nekroz ve otofajinin moleküler mekanizmaları ele alınmakta ve bu mekanizmalar arasındaki etkileşimler incelenmektedir. Hücrelerin normal fizyolojik ve patolojik süreçlerine dahil olan bu üç mekanizmanın, hücrel homeostazın sürdürülmesindeki kritik rolleri, son araştırmalar ışığında değerlendirilmektedir.

1. Programlanmış Hücre Ölümü

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, hücrelerin fizyolojik ve patolojik süreçlere verdiği tepkilere bağlı olarak, hücrel yaşam ve ölüm arasında bir denge bulunduğu ortaya konmuştur. Geri döndürülemez şekilde hasar görmüş, mikro çevresi bozulmuş, stres faktörleri artmış ve hücrel homeostazı bozulmuş hücreler, organizmada potansiyel olarak zararlı hücreler olarak tanımlanmıştır (Tang, Kang, Berghe, Vandenabeele, & Kroemer, 2019). Yapılan araştırmalar, bu morfolojik ve biyokimyasal işlevleri bozulmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasına yönelik genetik olarak kodlanmış bir dizi mekanizmanın ortaya çıktığını göstermektedir. Bu

mekanizmalar, çeşitli hücre ölüm yollarını düzenlemekte olup, sürece dahil olan efektör, aktivatör ve regülatör moleküller ile hücre ölümü alt rutinlerine göre sınıflandırılmıştır (Fuchs & Steller, 2015). Apoptoz, nekroptoz, ferroptoz, piroptoz, partanatos ve entotik hücre ölümü gibi mekanizmalar programlanmış hücre ölümü (PHÖ) olarak adlandırılırken, otofaji hem hücre yenileme ve hayatta kalma mekanizması olarak, hem de hücre ölüm yolu olarak adlandırılmıştır (W. Park et al., 2023). PHÖ, hücresel sistemdeki dengenin içsel veya dışsal faktörler tarafından bozulması durumunda meydana gelebilir. Dolayısıyla, doku gelişimi ve sağlığı için temel fizyolojik programların belirgin bir parçası olarak işlev görür (Galluzzi, Bravo-San Pedro, Kepp, & Kroemer, 2016). PHÖ, hasar mekanizmaları çok yoğun veya uzun süreli olduğunda hücresel stresle başa çıkmak ve homeostazı yeniden kazanmak için aktive olur. Biyolojik dengeyi koruma stratejisi olarak hareket ederek, adaptif stres yanıtlarına benzeyen bir yapı oluşturur. Böyle bir homeostatik işlev, yalnızca işlevsiz veya potansiyel olarak zararlı hücrelerin temizlenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda doku bütünlüğünün korunması gibi önemli süreçlere de katkıda bulunmuş olur (Galluzzi et al., 2016; Galluzzi et al., 2018).

Hücrede içsel veya dışsal mikroortamın bozulması durumunda, hücreler çeşitli sinyal iletim yollarını aktive eder ve sonuç olarak çekirdekten gelen komutlar, hücrenin programlanmış imhasını sağlar. Bu düzenlenmiş hücre ölüm türleri, spesifik moleküler mekanizmalar tarafından başlatılır. Bu mekanizmalar, yalnızca apoptoz veya nekroptoz gibi tek bir programlanmış ölüm yolunu tetikleyebileceği gibi, lizozomal hücre ölümü, otofaji ve

apoptoz gibi birbiriyle iç içe geçmiş ölüm profillerini de uyarabilir (Loftus, Amend, & Pienta, 2022).

2. Apoptoz

Apoptoz, hücrenin kendi kendini yok etmek için bir takım metabolik ve fizyolojik mekanizmaları devreye soktuğu programlanmış hücre ölüm yoludur. Bu mekanizmada hücrelerin kendilerini yok etmesi genetik düzenlenmelerle, protein aktivasyonu ve enerji ihtiyacı ile kontrol edilir (Zamaraeva et al., 2005). Bu yolla zarar görmüş, enfekte olmuş, toksik yük oranı artmış, işlevsiz hale gelmiş hücrelerin ölümü gerçekleşir. Hasarlı hücrelerin temizlenmesi sağlanarak ve yeni hücrelerin oluşumuna zemin hazırlanarak organizmada homeostaz sürdürülür (Morana, Wood, & Gregory, 2022). Apoptoz, sadece DNA'sı ağır hasar görmüş ya da virüslerle enfekte hücrelerin temizlenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda embriyonik ve postnatal dönemdeki gelişim süreçlerine dahil olarak da fizyolojik işlevini sürdürür (Pajokh, Talaei-Khozani, Bordbar, & Mesbah, 2019). Bu dönem, embriyo sürecinde eller ve ayakların parmakları arasındaki dokuların yok olması, merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında nöron sayısının düzenlenmesi ve bağışıklık sisteminde T ve B lenfositlerin seçilmesi gibi hayati fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlar (Wanner, Thoppil, & Riabowol, 2020; Yamaguchi & Miura, 2015). Bunun yanı sıra, laktasyon dönemi sonrasında meme bezlerinin küçülmesini, kadınlarda kullanılmayan yumurtalık foliküllerinin atrezisini, bağırsak epitelinin yenilenmesini ve hematopoetik hücrelerin düzenlenmesini sağlayarak organların düzenli çalışmasını destekler (Ramachandran, Madesh, & Balasubramanian, 2000; Vaskivuo & Tapanainen, 2003; Watson, 2006).

2.1. Apoptozun Düzenlenmesi

Apoptozun düzenlenmesi, hücrenin kendi ölüm sürecini çeşitli iç ve dış etkenler tarafından kontrol etme mekanizmasıdır. Bu düzenlenme sürecinde, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum (ER) aracılı apoptotik yollar, hücre ölüm sürecinde kritik öneme sahip mekanizmalardır ve çeşitli uyaranlar altında apoptoz indüksiyonunu gerçekleştirirler. Mitokondriyal yol, ölüm reseptörleri, Bcl-2 ailesi proteinleri, prokaspaz aktivasyonu, apoptoz inhibitör proteinleri, sitokrom c salınımı gibi anahtar etmenleri içerirken, ER aracılı yolda ER stresi, kalsiyum salınımı, kaspaz aktivasyonu ve ER stresine yanıt için özelleşmiş sensör proteinler gibi etmenler öne çıkar. Bu faktörlerin karmaşık etkileşimi, hücrenin yaşamını veya ölümünü belirler. Bu durum, hücrenin fizyolojik durumunu ve çevresel koşulları dikkate alarak hücre ölümü veya hayatta kalma arasındaki dengeyi sağlar (Malhi & Kaufman, 2011; Wong, 2011).

2.2. Apoptoz Mekanizmaları

Alınan apoptotik uyarılara, stres faktörlerine ve hücre hasara bağlı olarak apoptoz üç ana yolla gerçekleşir: hücre içi yolak (intrinsik yol), hücre dışı yolak (ekstrinsik yol) ve endoplazmik retikulum (ER) aracılı yol. Bu yolların genel işleyişi mitokondri kaynaklı sinyaller, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri ve ER stres yanıtı aracılığıyla olmaktadır. İntrinsik yol, hücre içi stres faktörlerine yanıt olarak mitokondriyal zar geçirgenliğinin artması ve sitokrom-c salınımı ile başlatılır. Ekstrinsik yol, hücre dışı sinyallerin ölüm reseptörlerine bağlanması ve bu reseptörlerin ölüm indükleyici sinyal kompleksini aktive etmesi ile gerçekleşir. ER aracılı yol ise, ER stresine yanıt olarak ER stres sensörleri ve

kalsiyum salınımının devreye girmesiyle apoptozu tetikler. Bu yolların her biri, hücrenin çeşitli uyaranlarına bir yanıt olarak programlanmış hücre ölümünü başlatır. Apoptoz mekanizmasının öne çıkan karakteristik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Apoptoz mekanizmasının karakteristik özellikleri

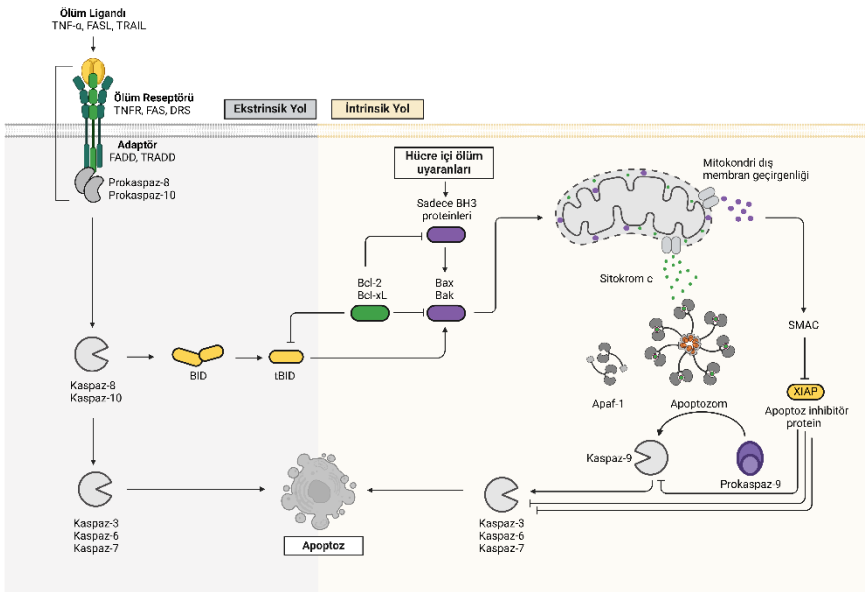
Karakteristik Özellikler	Apoptoz
Tetikleyici Faktörler	Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu Onkogenlerin aşırı ekspresyonu DNA Hasarı Oksidatif stres ve hipoksi Sitotoksik T Lenfositler Kemoterapötik ilaçlar ve Radyasyon
Biyokimyasal Özellikler	ATP gerektirir Enflamasyon görülmez
Morfolojik Özellikler	Hücre zarının bütünlüğü korunur Hücreler büzülür ve sitoplazmik yoğunluk artar Kromatin yoğunlaşması (kondensasyon) ve DNA fragmentasyonu gerçekleşir Hücre, zarla çevrili apoptotik cisimcikler halinde parçalara ayrılır Mitokondriler ve diğer organeller genellikle sağlam kalır Apoptotik cisimcikler fagositler tarafından tanınır ve temizlenir.
Genel Hücresel Etki	Hem fizyolojik hem de patolojik şartlarda gerçekleşebilir Hücreler birer birer veya birden fazlası aynı arada ölür Makrofajlar tarafından fagositte edilirler
Genetik ve Moleküler Düzenleyiciler	Kaspazlar, Bcl-2 ailesi proteinleri Ölüm reseptörleri
Fizyolojik ve Patolojik Roller	Embriyonik gelişim Kanser Nörodegeneratif hastalıklar
Metabolik Değişiklikler	Enerji tüketimi artışı ROS üretimi
Farmakolojik Müdahaleler	Kemoterapötik ilaçlar, BH3 mimetikleri

2.2.1. Ekstrinsik ve İntrensik Yol

Ekstrinsik yol ölüm reseptörleri yolu olarak da bilinir ve hücre dışındaki sinyallerin ölüm reseptörlerine bağlanarak apoptozu başlattığı süreçleri ifade eder. Bu yolda apoptoz, ölüm reseptörleri olarak bilinen ve yapı açısından birbirine benzeyen reseptörler aracılığıyla aktif olarak uyarılır. Bunların en iyi örnekleri TNF- α , Fas ve TRAIL reseptörleridir (Wani et al., 2023) (Şekil 1). Bu reseptörler, hücre membranına gömülüdür ve hücre içine bakan kısmında prokaspaz 8 ve prokaspaz 10'un aktiflenmesini sağlayan bir ölüm bölgesi bulunur. TNF- α , Fas ligand veya TRAIL'in bağlanmasıyla reseptörler trimerik yapıya dönüşür ve hücre içinde adaptör molekülü aracılığıyla prokaspaz 8 ve prokaspaz 10'u aktive eder (Chaudhry, Md Akim, Sung, & Sifzizul, 2022). Ölüm reseptörlerinin hücre içinde adaptör molekülü ve prokaspazlarla oluşturduğu bu yapı ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC) olarak adlandırılır. DISC aracılığıyla aktive olmuş kaspaz-8/-10, efektör kaspazların zincirleme aktivasyonunu sağlar ve apoptozu indükler (Wilson, Dixit, & Ashkenazi, 2009). Sitoplazmada inaktif proenzimler halinde bulunan kaspazlar, aktive olduklarında proteaz kaskadını başlatır ve bu, hücre ölümüne karşı geri dönüşümsüz bir sürecin başlamasını tetikler. Aktif kaspaz-8/-10, doğrudan kaspaz-3'ü proteolitik olarak keserek aktif formuna dönüştürebilir (M. M. Uremis, Turkoz, & Uremis, 2024). Başlatıcı kaspaz olarak görev yapan kaspaz-8 ve kaspaz-10, kaspaz-3'ü aktif formuna dönüştürdüğünde, inaktif proenzimler olan kaspaz-6 ve kaspaz-7'nin de ardışık bir şekilde aktivasyonunu sağlar. Proteolitik olarak etkinleştirilen kaspazlar, hücre içi substratları parçalayarak apoptoz sürecini ilerletir (N. Uremis, Aslan, Taslidere, & Gurel, 2024).

Kaspaz-8'in aktivasyonu, apoptotik yolun ilerleyişini belirler. Aktif kaspaz-8, kaspaz-3'ü aktive etmesinin yanı sıra, Bcl-2 ailesine ait Bid proteinin proteolitik yıkımını da indükleyebilir (N. Uremis, Uremis, Gul, Ozsoy, & Turkoz, 2024) (şekil 1). Hücre hasarı, metabolik stres, hipoksi gibi hücre içi sinyallerle apoptotik uyarının alınması, Bid'in tBid formuna dönüşmesine neden olur (Wani et al., 2023). tBid, Bcl-2'nin antiapoptotik etkisini engeller ve Bax ile Bak'ın aktivasyonunu sağlar. Aktifleşen Bax ve Bak, tBid'in de etkisiyle mitokondriyal dış zarın geçirgenliğini artırarak zar potansiyelini değiştirir ve por oluşumunu tetikler (M. M. Uremis, Uremis, & Turkoz, 2023). Bu süreç, mitokondriyal membran porlarından sitokrom c, SMAC ve apoptoz indükleyici faktörün uyarılmasına sebep olur. Dolayısıyla, ölüm reseptör yolları ile mitokondriyal yolun entegrasyonu sağlanır (Galluzzi et al., 2018). Mitokondriyal dış zarın geçirgenliğinin artması sonucu sitoplazmaya salınan sitokrom c, apoptoz proteaz aktivasyon faktörü-1 (Apaf-1) ile etkileşime girer (N. Uremis, M. M. Uremis, et al., 2024). Sitokrom c'nin Apaf-1'e bağlanması, Apaf-1'in konformasyonunu değiştirir ve oligomerleşmesini sağlar (Hengartner, 2000). Bu oligomerik yapı, ATP'nin de katılımıyla yedi üyeli bir halka yapısı oluşturarak apoptozomu meydana getirir. Prokaspaz-9, apoptozomun bir parçası olarak entegre olur ve aktive olmuş kaspaz-9'a dönüşür. Apoptozom, prokaspaz-9'un dimerizasyonunu ve oto-proteolitik aktivasyonunu kolaylaştırarak kaspaz-9'un aktif bir proteaz haline gelmesini sağlar (Q. Hu, Wu, Chen, Yan, & Shi, 2013). Aktif kaspaz-9, yürütücü kaspazlardan kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7'yi proteolitik olarak aktive eder. Kaspaz-3 aktivasyonu, kaspaz tarafından aktive edilen DNaz'ı

(CAD) serbest bırakır (Slee, Adrain, & Martin, 2001). Bu durum, nükleozomal alt birimler (oligonükleozomlar) halinde DNA'nın kesilerek çekirdek içinde kromatin yoğunlaşmasına neden olur. Bu ardışık mekanizmaların gerçekleşmesinden sonra, hücrenin morfolojik yapısı değişerek apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (M. M. Uremis et al., 2024).



Şekil 1: Apoptoz mekanizmasının ekstrinsik ve intrinsik yollarla ilerleyişi

Biorender ile oluşturulmuştur.

2.2.2. Endoplazmik Retikulum Aracılı Rol

Endoplazmik retikulum (ER), yağ asitlerinin zincir uzaması, hücre içi kalsiyum iyonlarının düzeylerinin düzenlenmesi, detoksifikasyon ve proteinlerin biyosentezi ile katlanmasında aktif rol oynayan hücresel bir komponenttir (Chapman, Sidrauski, &

Walter, 1998). Proteinlerin katlanmasından, hücre içindeki görev bölgelerine taşınmasından ve bu proteinlerin kalite kontrolünden sorumlu organeldir (Dubnikov, Ben-Gedalya, & Cohen, 2017). Normal koşullarda, endoplazmik retikulumla ulaşan yeni sentezlenmiş proteinler, katlanma süreçleri sırasında N-glikozilasyon, disülfid bağları oluşumu, hidroksilasyon ve oligomerizasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrar. Ancak, yüksek düzeyde protein üretimi, N-bağımlı glikozilasyon inhibisyonu, hipoksi, oksidatif stres, kalsiyum dengesizliği ve enfeksiyon gibi etkenler bu sürecin işleyişini bozabilir (Lai, Teodoro, & Volchuk, 2007). Bu etkenler, ER lümeninde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine ve ER'nin normal işlevinin bozulmasına neden olur. Bu durum, ER stresini ve katlanmamış protein yanıtı (UPR) adı verilen bir hücresel yanıtı tetikler (Hwang & Qi, 2018). UPR'nin temel amacı, hücrenin stresle başa çıkmasına yardımcı olmak ve hücresel homeostazi yeniden sağlamaktır. UPR sinyal yolu aktive olduğunda, ER homeostazını yeniden sağlamak için ER şaperon proteinlerinin üretimini artırır, protein translasyonunu düzenler ve yanlış katlanmış proteinlerin parçalanmasını teşvik eder (Walczak, Gradzik, Kabzinski, Przybylowska-Sygut, & Majsterek, 2019). Ayrıca, stres ve hasar faktörlerinin düzeyine bağlı olarak apoptoz veya otofaji gibi adaptif mekanizmaları da devreye sokarak hücrenin hayatta kalmasını veya programlı hücre ölümünü destekleyebilir (Hetz & Saxena, 2017).

ER aracılı apoptoz, ER stresıyla birlikte gelişen UPR'ye yanıt olarak devreye girer. Bu süreç, hücre içindeki endoplazmik retikulum stresine (ER stres) yanıt olarak aktive olan üç ana UPR sensör yolu tarafından düzenlenir. Bu yollar arasında PERK (Protein

Kinaz RNA-benzeri Endoplazmik Retikulum Kinaz), ATF6 (Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6) ve IRE1 (İnositol Gereksinimli Enzim 1) yer alır. Uzun süreli ER stresi sırasında, ER'de yerleşik olan PERK, ATF6 ve IRE1 proteinleri etkin oldukları moleküler yolları aktive ederek apoptozu indüklerler (A. Li, Song, Riesenber, & Li, 2019) (Şekil 2).

PERK yolu, eIF2 α 'nın fosforilasyonunu artırarak ATF4'ün sentezini teşvik eder. ATF4, CHOP'un (transkripsiyon faktör C/EBP homolog protein) ekspresyonunu artırır (H. Hu, Tian, Ding, & Yu, 2018). CHOP, anti-apoptotik Bcl-2 proteinlerinin baskılanmasını ve pro-apoptotik faktörlerden BAX ve BAK'ın düzeylerinin artmasını sağlar. Bu durum, mitokondriyal apoptotik yolun aktive edilmesine ve apoptozun başlatılmasına neden olur. Böylelikle CHOP, Bcl-2 ailesi üyelerinin düzenlenmesi yoluyla ER stresi aracılı apoptozun önemli bir düzenleyicisi rolünü üstlenir (Han et al., 2021) (Şekil 2).

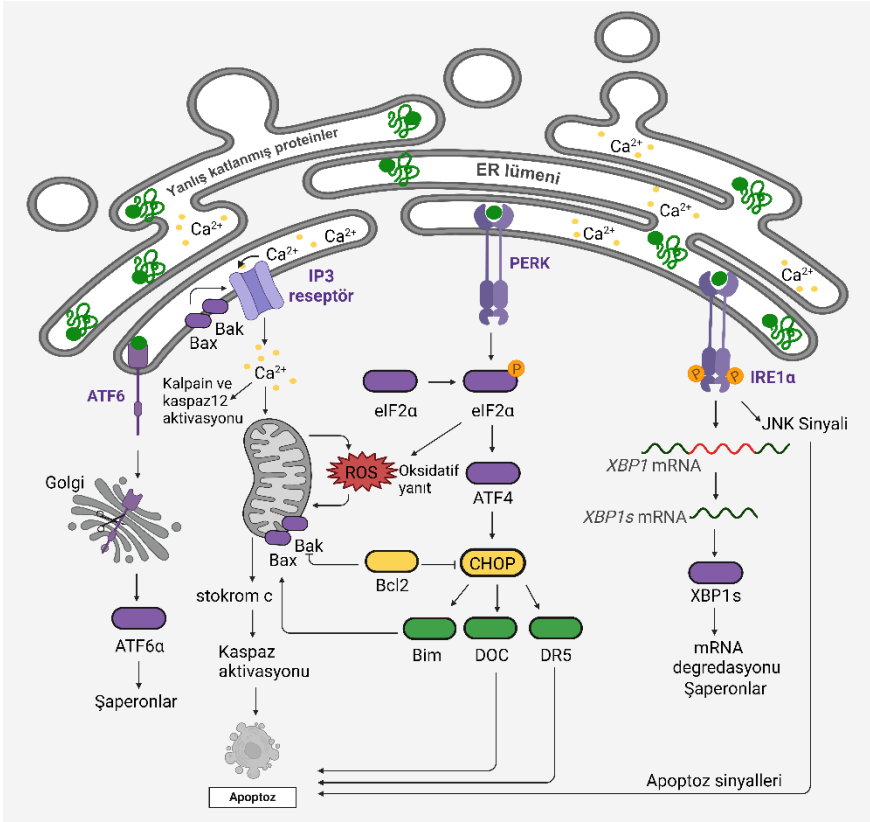
IP3 reseptörü, ER aracılı apoptozun önemli bir bileşenidir. ER membranında bulunan bu reseptör, inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) aracılığıyla aktive olur ve hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) sinyalini düzenler (Lencesova & Krizanova, 2012). ER stresine bağlı olarak kalsiyum miktarı arttığında, IP3 reseptörü aktive olur ve sitoplazmada kalsiyum seviyelerini artırarak kalsiyum bağımlı apoptotik yolları tetikler (Wu & Chen, 2023). Sitoplazmada artan kalsiyum miktarı, apoptozu iki farklı yolla etkileyebilir: Kalpain aktivasyonu ve mitokondriyal yolak. Kalpain, kalsiyuma bağlı bir sistein proteazdır ve sitozolik kalsiyum seviyelerinin artışıyla aktive olur (Muruganandan & Cribb, 2006). Kalpain, ER membranının sitozolik kısmına lokalize olmuş prokaspaz-12'yi aktive eder. Aktif kaspaz-12, apoptotik sinyallerin ilerlemesine katkıda bulunur ve ER

stresi aracılı apoptozda önemli bir rol oynar (Martinez et al., 2010). Mitokondriyal yolakta ise artan kalsiyum, mitokondriyal kalsiyum yüklenmesine ve mitokondriyal dış membran permeabilizasyonuna (MOMP) yol açar. Bu süreç, sitokrom c'nin mitokondriden salınmasına ve kaspazların aktivasyonuna neden olarak apoptoz kaskadını başlatır (Mao, Hu, Ruan, Ji, & Lou, 2019).

Ayrıca uzun süreli ER stresinde, IRE1 modülatör olarak görev yaparak, TRAF2 aracılığıyla ASK1(Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1) ve JNK'yi (c-Jun N-terminal kinase) aktive eder (Riaz et al., 2020). JNK aktivasyonu, pro-apoptotik Bcl-2 proteinlerinin aktivasyonunu ve apoptotik sinyallerin artmasını sağlar (Malhi & Kaufman, 2011).

Bunlardan farklı olarak ATF6, ER stresine yanıt olarak Golgi'ye taşınır, burada aktif formuna kesilir ve ATF6 yolu aktive olur. Aktif ATF6, ER şaperonlarının ve protein katlanmasını kolaylaştıran diğer faktörlerin ekspresyonunu artırır. Uzun süreli stres altında, ATF6 da apoptotik gen ekspresyonuna katkıda bulunabilir (Lei et al., 2024).

Genel olarak ER aracılı apoptoz yolu değerlendirildiğinde, PERK, ATF6, IRE1 ve IP3 reseptörü ana regülatörler olarak öne çıkarken; Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspaz-12, kaspaz-4 ve kaspaz-2 proteinleri, kalpain ve kalsiyum salınımı ise ana modülatörler olarak öne çıkar. Bu faktörlerin etkileşimi, hücrenin ER stresine verdiği yanıtı belirler ve apoptozun uygun şekilde ilerlemesini sağlar. Dolayısıyla, ER aracılı apoptozun düzenlenmesi, hücredeki stres durumlarına karşı hassas ve karmaşık bir yanıt mekanizması oluşturur (Bhattarai, Riaz, Kim, & Chae, 2021).



Şekil 2: Apoptoz mekanizmasının endoplazmik retikulum aracılı yolla ilerleyişi

Biorender ile oluşturulmuştur.

3. Nekroz

İskemi, enfeksiyon, toksinler veya travmanın neden olduğu yaralanmalar, hücre, doku veya organların geri dönüşümsüz şekilde hasar görmesine yol açabilir. Bu tür patolojik ölümler, nekroz olarak bilinen ve hücrelerin diğer ölüm yollarından farklı olarak karakterize edilen bir mekanizma ile indüklenir (Zhou & Yuan, 2014). Nekroz, oluşma şekline ve mikroskopik görünümüne göre çeşitli tiplere

ayrılmaktadır. Koagölasyon nekrozu, liküfaksiyon (likit) nekrozu, kazeöz nekroz, yağ nekrozu ve gangrenöz nekroz bu türler arasındadır (Adigun, Basit, & Murray, 2024). Bu türler, hasarın türüne ve gerçekleştiği dokuya göre çeşitlilik gösterir. En sık görülen nekroz türü koagölasyon nekrozudur. Koagölasyon nekrozunun en önemli nedeni iskemidir. Kan damarlarının daralması nedeniyle bir dokuya veya organa giden kan akışı azalır ve bu durum kalpte miyokard enfarktüsü, beyinde serebral enfarktüs (felç) ve ekstremitelerde kangrene neden olabilir (Miyazaki et al., 1987; Tonnus et al., 2019). Bu hastalıklarda meydana gelen hücre ölümü nekroz mekanizmalarıyla ilerler.

3.1. Nekrozun Düzenlenmesi

Hücre sel nekrozun moleküler mekanizmaları, oldukça karmaşık olup çeşitli faktörlerin etkileşimiyle birkaç kritik adımda ilerler. Bu süreçte, Fas ve TNF reseptörlerinin aktivasyonu, reseptör etkileşim proteini 1 ve 3'ün (RIP1 ve RIP3) aktivasyonu, NADPH oksidazın aktivasyonu, kaspaz-8 aktivasyonu, sitozolik ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı, enerji metabolizmasının bozulması, ATP havuzunun tükenmesi ve kalsiyum artışı gibi faktörler dahil olur (Kung, Konstantinidis, & Kitsis, 2011; Zhou & Yuan, 2014). Bu faktörlerin birbiriyle iç içe geçmiş etkileşimi, hücre sel nekrozun indüksiyonunu gerçekleştirir. Nekroz mekanizmasının öne çıkan karakteristik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Nekroz mekanizmasının karakteristik özellikleri

Karakteristik Özellikler	Nekroz
Tetikleyici Faktörler	İskemi Travma ve yanık Oksidatif stres ve hipoksi Yüksek seviyelerde ROS Toksinler ve zehirler Yüksek doz ilaç kullanımı Bakteri ve virüsler Hipertermi/Hipotermi
Biyokimyasal Özellikler	ATP gerektirmez Enflamasyon görülür
Morfolojik Özellikler	Hücre zarının bütünlüğü kaybolur Hücreler şişer ve sitoplazmik içeriğin hacmi artar Hücre membranında bütünlük kaybolur ve hücre içeriği çevreye salınır. Organeller parçalanır ve lizozomal enzimler serbest kalır Nükleus içeriğinin çözülür ve nükleusun fragmentasyonu gerçekleşir Kromatinin yoğunlaşır ve çekirdeğin küçülür Hücre içeriğinin salınması enflamatuvar yanıtı tetikler
Genel Hücresel Etki	Patolojik koşullarda gerçekleşir Hücre ölümü gruplar halindedir Lizozomal enzimler salınır
Genetik ve Moleküler Düzenleyiciler	Fas ve TNF reseptörleri RIPK1 ve RIPK3 NADPH oksidaz Kaspaz-8
Fizyolojik ve Patolojik Roller	Doku yaralanmaları Enfeksiyonlar İnflamatuvar hastalıklar
Metabolik Değişiklikler	Metabolik çökeltiler Laktik asit birikimi
Farmakolojik Müdahaleler	Antioksidanlar, Necrostatin-1

3.2. Nekrozun Moleküler Mekanizması

HücreSEL nekroz yanıtının oluşmasında birden fazla yol etkilidir. Bu yolların her biri, nekrotik hücre ölümüne yol açan çeşitli moleküler ve biyokimyasal süreçleri içerir (Santagostino, Assenmacher, Tarrant, Adedeji, & Radaelli, 2021).

Fas ve TNF reseptörlerinin ligandlarıyla etkileşimi, nekrozu indükleyen kritik mekanizmalardan biridir. HücreSEL stres veya dış sinyaller, Fas ve TNF reseptörlerinin aktivasyonunu tetikler. Bu reseptörlerin aktivasyonu, RIP1'in aktivasyonuna yol açar (Festjens, Vanden Berghe, Cornelis, & Vandenabeele, 2007; Kung et al., 2011). RIP1'in aktivasyonu, TNF reseptör-ilişkili ölüm domeni (TRADD), NADPH oksidaz düzenleyici 1 (NOXO1) ve Roc1 ile bir kompleks oluşturur (Ju, Park, Shen, & Hur, 2022). Bu kompleks, NADPH oksidaz (NOX) aktivasyonunu artırarak süperoksit üretimini sağlar. NOX tarafından üretilen süperoksit radikali ve hidrojen peroksit, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olur, bu da hücreSEL yapıları oksidatif strese maruz bırakarak hasar oluşturur (Y. S. Kim, Morgan, Choksi, & Liu, 2007). Sonuç olarak, Fas ve TNF reseptörlerinin aktivasyonu ve RIP1'in etkisiyle, hücreSEL nekroz indirekt olarak indüklenebilir.

RIP1 ve RIP3 aktivasyonu ise direkt nekrozom kompleksi oluşturarak nekrozu indükleyebilir. Fas ve TNF reseptörlerinin aktivasyonu veya stres yanıtları, RIP1 ve RIP3'ün aktivasyonunu sağlar. Bu proteinlerin fosforile edilmiş aktif formlarını içeren kompleks ile nekrozom oluşur (Galluzzi, Kepp, Trojel-Hansen, & Kroemer, 2012; Kung et al., 2011). Nekrozom, hücre içinde üç temel mekanizmayı etkileyebilir: Glikojenoliz, glutaminoliz ve TCA Döngüsü. Nekrozom, glikojen fosforilaz (PYGL) aktivitesini

artırarak glikojenolizi uyarabilir, glutamat amonyak ligaz (GLUL) ve glutamat dehidrogenaz (GLUD1) aktivitelerini artırarak glutaminolizi teşvik edebilir (Zhang et al., 2009). Bu katabolik süreçlerin artışı, TCA döngüsü (trikarboksilik asit döngüsü) için substrat sağlar. TCA döngüsünün ve oksidatif fosforilasyonun artması, mitokondriyal kompleks I ve III'ten ROS üretimini artırır (Lin et al., 2004; Zhang et al., 2009). Mitokondriyal ve sitozolik ROS artışı, hücrede nekrozun gerçekleşmesini sağlayan aşağı akış olaylarını tetikler.

Poli(ADP-riboz) Polimeraz (PARP) aşırı aktivasyonu da nekrozu tetikleyen yollardan biridir (Kraus, 2008). ROS üretimi, alkilleyici ajanlar ve mitokondriden salınan apoptoz indükleyici faktör (AIF), DNA'ya zarar vererek PARP-1'i aşırı aktive edebilir (Agarwal et al., 2009; Kung et al., 2011). PARP, DNA tamirinden sorumlu nükleer bir enzimdir. PARP'ın aşırı aktivasyonu, aşırı NAD^+ tüketimine ve ATP seviyelerinin tükenmesine yol açar (Bogan & Brenner, 2008). ATP noksanlığı, iyon pompalarının işlevsiz hale gelmesine neden olur, bu da hücrede sıvı birikimine ve organellerin şişmesine yol açar. Plazma membranının bütünlüğü bozulur ve osmotik basınç nedeniyle hücre patlar. Makrofajlar, nekrotik hücreyi fagosite eder (Dias & Nylandsted, 2021; Kushnareva & Newmeyer, 2010).

Bu moleküler yolların her biri, hücrel nekrozun indüksiyonunda anahtar rol oynar. Bu süreçler, hücrel enerji dengesi, oksidatif stres, iyon dengesi, membran bütünlüğü ve DNA hasarı gibi temel hücrel işlevlerin bozulmasıyla ilişkilidir.

4. Otofaji

Otofaji, hücre içindeki atık maddelerin yok edilmesini ve geri dönüştürülmesini ifade eden bir süreçtir. Hücre, başta açlık olmak üzere çeşitli faktörlerin etkisiyle otofaji yolunu tercih edebilir (Faruk, Ichimura, & Komatsu, 2021). Besin eksikliği ve büyüme faktörlerinin yetersizliği gibi hücrelerin strese sebep olduğu durumlarda otofaji hızlı bir şekilde uyarılır. 14 saat gibi uzun süreli devam eden açlık, vücudun glikojen depolarını tüketir (He et al., 2018). Bu sürenin ardından, vücut yağ yakma moduna geçer ve hücresel açlık meydana geldiğinde otofaji aktive olur (Scott, Schuldiner, & Neufeld, 2004). Bu durumda, hücreler bölünme periyodunu durdurarak onarım ve temizlenme evresine geçerler. Ancak, 14 saatlik açlık süresine ulaşılmadığında, hücreler bölünme periyodunda kalmaya devam eder ve bu durum kanser gibi hastalıkların gelişmesine zemin hazırlayabilir (White, Mehnert, & Chan, 2015).

Çalışmaların büyük bir kısmı, uzun süreli açlık tarafından tetiklenen otofajinin hücre sağkalımındaki rolüne odaklanmıştır. Ancak otofaji, apoptoz, nekroz ve diğer hücre ölüm yolları gibi ölüm süreçleriyle de yakından ilişkilidir (Galluzzi et al., 2018). Ayrıca, otofaji sadece açlıkla değil, aynı zamanda egzersiz, oksidatif stres ve belirli farmakolojik ajanlar tarafından da aktive edilebilir (Ortega et al., 2024). Otofaji süresi ve etkileri kişisel metabolik hız, genetik faktörler ve genel sağlık durumu gibi birçok değişkene bağlı olarak da farklılık gösterebilir (K. Park & Lee, 2022). Bu nedenle, otofajinin etkilendiği faktörler ve otofajik hücre ölümü daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

Otofaji tetiklendiğinde vücutta çeşitli önemli biyolojik süreçler gerçekleşir. Bunlardan en önemlileri yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinlerin temizlenmesi, ölmüş hücrelerin uzaklaştırılması, hasarlı organellerin temizlenmesi, enfekte hücrelerin sindirilmesi ve hücresel anti-aging mekanizmalarının devreye girmesidir (Gomez-Virgilio et al., 2022). Vücudumuzda yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinler, amiloid protein grubu olarak adlandırılır ve dejeneratif hastalıklarda önemli bir rol oynar. Özellikle Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda, nöronlar için toksik olan bu proteinler birikerek amiloid plaklar ve Lewy cisimcikleri oluşturur (Khanam, Ali, Asif, & Shamsuzzaman, 2016). Otofaji aktive olduğunda, bu yanlış katlanmış proteinler hücrelerden temizlenir. Otofagozomlar tarafından lizozomlara taşınan bu proteinler, burada parçalanarak açığa çıkan amino asitler ile yeni proteinler sentezlenir (Liu, Yao, Yang, Liu, & Wang, 2023). Bu süreç, hücrelerin kendini yenilemesini ve tamir etmesini sağlar. Ayrıca, otofaji hücrelerdeki hasarlı organellerin temizlenmesini de gerçekleştirir. Mitokondri gibi enerji üretiminde kritik rol oynayan organellerin hasar görmesi durumunda, otofaji bu organelleri parçalar ve yeni, işlevsel organellerin oluşumunu teşvik eder (R. Wang & Wang, 2019).

Ek olarak, otofaji hücre içine giren patojenleri yok eder ve böylece enfeksiyonun yayılmasını engeller. Bu süreç, hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında ve bağışıklık sisteminin desteklenmesinde hayati bir rol oynar (Pang, Wu, Tang, Wang, & Wei, 2022). Hücresel atıklar ve kalıntılar temizlenerek çevre dokuların sağlığı korunur ve inflamasyon azaltılır (Randow & Munz, 2012). Bu mekanizmaların bir araya gelmesi, otofajiyi hücresel

homeostazın sürdürülmesinde ve çeşitli patolojik durumların önlenmesinde kritik bir yenilenme ve hücre ölüm süreci haline getirir.

4.1. Otofajinin Düzenlenmesi

Otofaji, hücrel sinyal yolları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen karmaşık ve çift yönlü bir süreçtir. Otofaji, hem hayatta kalma hem de hücre ölümü süreçlerini destekleyebilir, bu yönüyle apoptoz ve nekrozdan farklı bir mekanizma izler (Fuchs & Steller, 2015). Stres koşulları, örneğin açlık veya hipoksi altında, hücrel bileşenlerin lizozomal yıkımı, hücrenin hayatta kalması için gerekli enerji ve yapı taşlarını sağlar. Ancak, otofaji hücreyi canlı tutmakta başarısız olursa, programlanmış hücre ölümü sürecini tetikleyebilir (Galluzzi et al., 2018). Otofaji, hücrel homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynadığı için, fizyolojik koşulların yanı sıra birçok patolojik durumla da güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bozulmuş otofaji akışı, kanser, yaşlanma, metabolik, kardiyovasküler, pulmoner, enfeksiyon ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojilerle bağlantılıdır (Giampieri et al., 2019). Otofajinin moleküler mekanizmasının anlaşılması, bu hastalıkların tedavisi için büyük önem taşıdığından, otofajik akışın netleştirilmesi üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Otofajinin indüksiyonu veya inhibisyonunun hedeflenmesinde özellikle ATG proteinleri, mTOR/AMPK yolları, PI3K kompleksi, ULK1 kompleksi, LC3 ve Bcl-2 proteinlerinin önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Dikic & Elazar, 2018; Galluzzi et al., 2018). Otofajinin moleküler mekanizmasının anlaşılması, başlangıçta APG olarak bilinen ve mayada de novo otofagozom oluşumunu sağlayan “otofaji ile ilişkili proteinleri” kodlayan ATG genlerinin keşfi ile

başlamıştır (Mizushima, Yoshimori, & Ohsumi, 2011). Daha sonradan diğer kompleksler ve tirozin kinazların da bu süreçte rol oynadığı keşfedilmiştir, bu da otofajinin düzenlenmesinde ve işleyişinde daha geniş bir perspektif sunmuştur (Ohsumi, 2006). Otofaji mekanizmasının öne çıkan karakteristik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Otofaji mekanizmasının karakteristik özellikleri

Karakteristik Özellikler	Otofaji
Tetikleyici Faktörler	Besin kıtlığı Enerji eksikliği Oksidatif stres, hipoksi ve DNA hasarı Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi İlaçlar ve kimyasallar
Biyokimyasal Özellikler	ATP gerektirir Enflamasyon görülmez
Morfolojik Özellikler	Hücre zarının bütünlüğü korunur Hücre sitoplazmasında otofagozomlar oluşur Otofagozomlar, hasarlı organelleri ve proteinleri içerir. Otofagozomlar, lizozomlarla birleşerek otofagolizozomları oluşturur. Stoplazmik içerik hidrolitik enzimlerle sindirilir Hasarlı mitokondriler, ER parçaları ve diğer hücresel yapılar otofagozomlar tarafından sarılır. Sağlam organeller korunur
Genel Hücresel Etki	Hem hayatta kalma hem de ölümü süreçlerini destekler Hücresel enerji dengesi ve homeostazı korur Hücreyi canlı tutmakta başarısız olduğu durumlarda, hücre ölümünü tetikler Hücrelerin ölümü de tek tek gerçekleşir.
Genetik ve Moleküler Düzenleyiciler	ATG genleri mTOR ve AMPK Beclin-1 PI3K kompleksi ULK1 kompleksi
Fizyolojik ve Patolojik Roller	Hücresel temizlik Nörodejeneratif hastalıklar Enfeksiyon kontrolü
Metabolik Değişiklikler	Hücresel enerji dengesi Lipid ve protein döngüsü
Farmakolojik Müdahaleler	Rapamisin, Klorokin

4.2. Otofajinin Moleküler Mekanizması

Otofaji aktivasyonu, hücresel homeostazı sürdüren birbiriyle yakından ilişkili birkaç ardışık adımdan oluşur. Bu aşamalarda, 40'tan fazla otofaji ile ilişkili genin (ATG) transkripsiyonunu düzenleyen proteini ile mTOR, PI3K ve AMPK yolları gibi çeşitli proteinler ve kompleksler yer almaktadır (K. H. Kim & Lee, 2014). Otofaji süreci, başlatma, nükleasyon, uzama, olgunlaşma, parçalanma ve geri dönüşüm aşamalarını içeren otofagozom oluşumu ve ilerleme aşamalarını kapsamaktadır (X. Li, He, & Ma, 2020).

Otofajinin başlatılma süreci, besin dalgalanmaları, hücre içi ve hücre dışı sinyaller, hipoksik koşullar ve çeşitli fosforilasyon/defosforilasyon olayları tarafından tetiklenir (Mazure & Pouyssegur, 2010). Moleküler açıdan değerlendirildiğinde, otofaji aktivasyonu esas olarak besine duyarlı kinazlar tarafından düzenlenir. Bu kinazlar, otofajinin başlıca pozitif ve negatif düzenleyicileri olan AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve rapamisin'in mekanistik (veya memeli) hedefi (mTOR) yoluyla otofajiyi kontrol eder (Y. Wang et al., 2020). Besin seviyelerine yanıt veren mTORC1, büyüme faktörlerinin yanı sıra lösin, glutamin ve arjinin gibi belirli amino asitlerin varlığını algılayarak besin maddelerinin bolluğunu tespit eder ve otofajiyi baskılar (Gonzalez, Hall, Lin, & Hardie, 2020). mTOR'un aksine, AMPK, glikoz açlığı veya enerji stresinin neden olduğu ATP/AMP oranındaki düşüslere yanıt vererek otofajiyi teşvik eder (Y. Li & Chen, 2019). ATP seviyeleri düştüğünde ve AMP seviyeleri arttığında, AMPK aktivasyonu gerçekleşir. Bu durum, hücrede enerji stresi veya glikoz eksikliği olduğunun göstergesidir (Garcia & Shaw, 2017). Aktive

olduğunda, AMPK çift yönlü bir rol oynar: Bir yandan, katabolik yolları düzenleyen birçok transkripsiyon faktörünü aktive ederek ATP üretimini teşvik eder, bu da glukoz metabolizması ve alımını içerir. Diğer yandan, anabolik yolları düzenleyen birçok transkripsiyon faktörünün aktivitesini inhibe eder; bunlar arasında karbonhidrat, protein ve lipid biyosentezi bulunur ve bu da ATP tüketimini azaltır (Garcia & Shaw, 2017; Y. Li & Chen, 2019). Sonuç olarak, AMPK hücreyi enerji tasarrufu moduna sokar, hücre içi temizlik ve yenileme süreçlerini teşvik eder ve bu da otofajiyi aktive eder.

Otofajinin başlangıcında önemli bir rol oynayan protein komplekslerinden biri, Unc-51 benzeri kinaz 1 (ULK1)-kompleksi olarak bilinir. Besin eksikliği durumunda, ULK1 kompleksi, AMPK tarafından doğrudan veya dolaylı olarak aktive edilir (Akers, Loffler, Wesselborg, & Stork, 2012). Bu etki AMPK'nın iki ana mekanizmasıyla gerçekleşir: İlki, AMPK'nın serin kalıntılarının fosforilasyonu yoluyla ULK1 kompleksini etkinleştirmesidir; ikincisi ise, mTOR aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla ULK1 kompleksinin aktivasyonunu sağlamasıdır (C. Wang et al., 2018). ULK1 kompleksinin aktivasyonu, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3KC3) kompleksinin de katılımıyla izole edici membranın (fagofor) çekirdeklenmesini uyarır. Bu süreçte FIP200, ATG13, ATG101 ve Beclin-1'i içeren PI3KC3 kompleksi, fagofor oluşumunu başlatır (Itakura, Kishi, Inoue, & Mizushima, 2008). Anti-apoptotik proteinler (Bcl-2, Bcl-xL ve Mcl-1 gibi) ise Beclin-1 ile etkileşimleri yoluyla otofajiyi bu kompleks üzerinden negatif olarak düzenler (Patingre et al., 2005).

Aktive olan ULK1 kompleksi, PI3KC3 kompleksini aktive ederek fagofor adı verilen çift membranlı yapıların oluşumunu tetikler. Fagofor, çeşitli ATG proteinlerinin yardımıyla genişleyerek otofagozom adı verilen kapalı bir çift zarlı vezikül haline gelir (Suzuki et al., 2001). Otofagozomun kapanması, olgunlaşması ve ek otofaji faktörlerinin dahil olmasıyla iki ubikitin benzeri konjugasyon sistemi bulunmaktadır: ATG12-ATG5 ve ATG8 (veya LC3) (Suzuki, Noda, & Ohsumi, 2004). Otofagozomun oluşumu sırasında, LC3-II ve diğer ATG proteinleri membrana katılarak bu yapının büyümesini sağlar. LC3-II, delipidasyona uğrayarak dış otofagozomal membrana lokalize olur (Shen & Mizushima, 2014). Olgun otofagozomlar, lizozomlarla birleşerek otofagozom-lizozom füzyonunu gerçekleştirir ve otolizozomları oluşturur. Bu birleşme süreci Rab7, HOPS kompleksi ve SNARE proteinleri tarafından düzenlenir (Kroemer, Marino, & Levine, 2010). Otofagozom-lizozom füzyonu sonucunda, lizozomal membranlar olgun otofagozomların dış zarı ile kaynaşır. Bu kaynaşma ile birlikte, hidrolitik enzimler otofagozom içeriğini parçalayarak geri dönüştürür. Otofagozom içindeki lizozomal enzimler, otofajik içerikleri parçalayarak amino asitler, lipidler ve diğer molekülleri serbest bırakır (Yim & Mizushima, 2020). Bu geri dönüştürülen moleküller, hücrenin metabolizmaya tekrar kazandırılır ve hücrenin enerji ve yapı taşları ihtiyacını karşılar. Böylece, otofaji süreci, hücre içi homeostazın korunmasına, hasarlı veya gereksiz bileşenlerin temizlenmesine ve hücrenin enerji dengesinin sürdürülmesine katkı sağlar (Gomez-Virgilio et al., 2022).

5. Sonuç

Hücre ölümüne yol açan üç ana mekanizma olan apoptoz, nekroz ve otofajinin çeşitli yönlerden birbiriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu üç temel sürecin, hücresel stres ve hasar yanıtlarında veya toksik bileşenlerden arınmasını sağlayarak homeostazın korunmasında kritik rollere sahip olduğu literatürde belirtilmiştir (Nikoletopoulou et al., 2013). Bu süreçlerin ikili çapraz ilişkileri, ortak düzenleyicileri ve ortak uyaranları açısından değerlendirilmiştir. Apoptoz ve otofaji arasındaki ilişki incelendiğinde, Bcl-2 ailesi proteinlerinin ve ER stresinin her iki yolu da düzenlediği, enerji stresi durumlarında her iki yolun da yanıt oluşturabileceği ve DNA hasarına yanıt olarak p53'ün hem apoptozu hem de otofajiyi tetikleyebileceği bilinmektedir (Marino, Niso-Santano, Baehrecke, & Kroemer, 2014). Apoptoz ve nekroz arasındaki ilişki, hücresel enerji durumu ve TNF- α gibi ölüm reseptörleri aracılığıyla kurulmaktadır; bu reseptörlerin ligandları aracılığıyla aktivasyonu apoptoz veya nekrozu indükleyebilir. Ayrıca, kaspaz-8 aktivasyonu zıt yönlü modülatör olarak görev yaparak apoptozu aktive ederken nekroptosis'i inhibe eder (D'Arcy, 2019). Nekroz ve otofaji arasındaki ilişki ise, oksidatif stres gibi hücresel stres faktörleri ve RIPK1/RIPK3 gibi moleküller aracılığıyla belirlenir; bu faktörler, hücrelerin hasarlı bileşenleri temizleme ve aşırı stres durumlarında hücre ölümüne yol açar (Saleem, 2021).

Bu çapraz ilişkiler, farklı hücre tiplerinde ve çeşitli ölüm tetikleyicilerine karşı hücresel ölüm yollarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Patolojik durumlar, örneğin hastalıklar ve enfeksiyonlar, hücresel çevrenin dinamikleriyle birlikte hücrenin

vereceği yanıtı şekillendirir. Bu nedenle, apoptoz, nekroz ve otofajinin hücresele stres ve hasar yanıtlarını düzenlemedeki etkileşimleri, terapötik stratejilerin geliştirilmesinde büyük öneme sahiptir (P. Li et al., 2021; Saleem, 2021).

Kısaltmalar

APAF-1: Apoptoz proteaz aktivasyon faktörü-1

ASK1: Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1

AMPK: AMP ile aktive olan protein kinaz

ATG: Otofaji ile ilişkili gen

ATF6: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6

Bcl-xL: B hücreli lenfoma-ekstra büyük protein

Bcl-2: B hücreli lenfoma 2

CAD: Kaspaz tarafından aktive edilen DNaz

CHOP: Transkripsiyon faktör C/EBP homolog protein

GLUD: Glutamat dehidrogenaz

GLUL: Glutamat amonyak ligaz

JNK: c-Jun N-terminal kinase

IP3: İnoзитol 1,4,5-trifosfat

IRE1: İnositol Gereksinimli Enzim 1

ER: Endoplazmik retikulum

DISC: Ölüm indükleyici sinyal kompleksi

LC3: Mikrotübül ile ilişkili protein hafif zinciri 3

MOMP: Mitokondriyal dış membran permeabilizasyonuna

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

NOX: NADPH oksidaz

NOXO: NADPH oksidaz düzenleyici

PARP: Poli(ADP-riboz) Polimeraz

PERK:Protein Kinaz RNA-benzeri Endoplazmik Retikulum
Kinaz

PI3KC3: Fosfatidilinositol 3-kinaz kompleksi

PHÖ: Programlanmış hücre ölümü

PYGL: Glikojen fosforilaz

RIP: Reseptör etkileşim proteini

ROS: Reaktif oksijen türleri

TCA: Trikarboksilik asit

TRADD: TNF reseptör-ilişkili ölüm domeni

ULK1: Unc-51 benzeri kinaz 1

UPR: Katlanmamış protein yanıtı

Kaynakça

Adigun, R., Basit, H., & Murray, J. (2024). Cell Liquefactive Necrosis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Agarwal, A., Mahfouz, R. Z., Sharma, R. K., Sarkar, O., Mangrola, D., & Mathur, P. P. (2009). Potential biological role of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) in male gametes. *Reprod Biol Endocrinol*, 7, 143. doi:10.1186/1477-7827-7-143

Alers, S., Loffler, A. S., Wesselborg, S., & Stork, B. (2012). Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol*, 32(1), 2-11. doi:10.1128/MCB.06159-11

Bhattacharai, K. R., Riaz, T. A., Kim, H. R., & Chae, H. J. (2021). The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling. *Exp Mol Med*, 53(2), 151-167. doi:10.1038/s12276-021-00560-8

Bogan, K. L., & Brenner, C. (2008). Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr*, 28, 115-130. doi:10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443

Chapman, R., Sidrauski, C., & Walter, P. (1998). Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 14, 459-485. doi:10.1146/annurev.cellbio.14.1.459

Chaudhry, G. E., Md Akim, A., Sung, Y. Y., & Sifzizul, T. M. T. (2022). Cancer and apoptosis: The apoptotic activity of plant and marine natural products and their potential as targeted cancer

therapeutics. *Front Pharmacol*, 13, 842376. doi:10.3389/fphar.2022.842376

D'Arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*, 43(6), 582-592. doi:10.1002/cbin.11137

Dias, C., & Nylandsted, J. (2021). Plasma membrane integrity in health and disease: significance and therapeutic potential. *Cell Discov*, 7(1), 4. doi:10.1038/s41421-020-00233-2

Dikic, I., & Elazar, Z. (2018). Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(6), 349-364. doi:10.1038/s41580-018-0003-4

Dubnikov, T., Ben-Gedalya, T., & Cohen, E. (2017). Protein Quality Control in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 9(3). doi:10.1101/cshperspect.a023523

Faruk, M. O., Ichimura, Y., & Komatsu, M. (2021). Selective autophagy. *Cancer Sci*, 112(10), 3972-3978. doi:10.1111/cas.15112

Festjens, N., Vanden Berghe, T., Cornelis, S., & Vandenabeele, P. (2007). RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die. *Cell Death Differ*, 14(3), 400-410. doi:10.1038/sj.cdd.4402085

Fuchs, Y., & Steller, H. (2015). Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 16(6), 329-344. doi:10.1038/nrm3999

Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Kepp, O., & Kroemer, G. (2016). Regulated cell death and adaptive stress responses. *Cell*

Mol Life Sci, 73(11-12), 2405-2410. doi:10.1007/s00018-016-2209-y

Galluzzi, L., Kepp, O., Trojel-Hansen, C., & Kroemer, G. (2012). Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res*, 111(9), 1198-1207. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.268946

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 Differ*, 25(3), 486-541. doi:10.1038/s41418-017-0012-4

Garcia, D., & Shaw, R. J. (2017). AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. *Mol Cell*, 66(6), 789-800. doi:10.1016/j.molcel.2017.05.032

Giampieri, F., Afrin, S., Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Cianciosi, D., Reboredo-Rodriguez, P., . . . Battino, M. (2019). Autophagy in Human Health and Disease: Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 30(4), 577-634. doi:10.1089/ars.2017.7234

Gomez-Virgilio, L., Silva-Lucero, M. D., Flores-Morelos, D. S., Gallardo-Nieto, J., Lopez-Toledo, G., Abarca-Fernandez, A. M., . . . Cardenas-Aguayo, M. D. (2022). Autophagy: A Key Regulator of Homeostasis and Disease: An Overview of Molecular Mechanisms and Modulators. *Cells*, 11(15). doi:10.3390/cells11152262

Gonzalez, A., Hall, M. N., Lin, S. C., & Hardie, D. G. (2020). AMPK and TOR: The Yin and Yang of Cellular Nutrient Sensing

and Growth Control. *Cell Metab*, 31(3), 472-492. doi:10.1016/j.cmet.2020.01.015

Han, Y., Yuan, M., Guo, Y. S., Shen, X. Y., Gao, Z. K., & Bi, X. (2021). Mechanism of Endoplasmic Reticulum Stress in Cerebral Ischemia. *Front Cell Neurosci*, 15, 704334. doi:10.3389/fncel.2021.704334

He, L., Zhang, J., Zhao, J., Ma, N., Kim, S. W., Qiao, S., & Ma, X. (2018). Autophagy: The Last Defense against Cellular Nutritional Stress. *Adv Nutr*, 9(4), 493-504. doi:10.1093/advances/nmy011

Hengartner, M. O. (2000). The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 407(6805), 770-776. doi:10.1038/35037710

Hetz, C., & Saxena, S. (2017). ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat Rev Neurol*, 13(8), 477-491. doi:10.1038/nrneurol.2017.99

Hu, H., Tian, M., Ding, C., & Yu, S. (2018). The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. *Front Immunol*, 9, 3083. doi:10.3389/fimmu.2018.03083

Hu, Q., Wu, D., Chen, W., Yan, Z., & Shi, Y. (2013). Proteolytic processing of the caspase-9 zymogen is required for apoptosome-mediated activation of caspase-9. *J Biol Chem*, 288(21), 15142-15147. doi:10.1074/jbc.M112.441568

Hwang, J., & Qi, L. (2018). Quality Control in the Endoplasmic Reticulum: Crosstalk between ERAD and UPR

pathways. *Trends Biochem Sci*, 43(8), 593-605. doi:10.1016/j.tibs.2018.06.005

Itakura, E., Kishi, C., Inoue, K., & Mizushima, N. (2008). Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol Biol Cell*, 19(12), 5360-5372. doi:10.1091/mbc.e08-01-0080

Ju, E., Park, K. A., Shen, H. M., & Hur, G. M. (2022). The resurrection of RIP kinase 1 as an early cell death checkpoint regulator-a potential target for therapy in the necroptosis era. *Exp Mol Med*, 54(9), 1401-1411. doi:10.1038/s12276-022-00847-4

Khanam, H., Ali, A., Asif, M., & Shamsuzzaman. (2016). Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *Eur J Med Chem*, 124, 1121-1141. doi:10.1016/j.ejmech.2016.08.006

Kim, K. H., & Lee, M. S. (2014). Autophagy--a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 10(6), 322-337. doi:10.1038/nrendo.2014.35

Kim, Y. S., Morgan, M. J., Choksi, S., & Liu, Z. G. (2007). TNF-induced activation of the Nox1 NADPH oxidase and its role in the induction of necrotic cell death. *Mol Cell*, 26(5), 675-687. doi:10.1016/j.molcel.2007.04.021

Kraus, W. L. (2008). Transcriptional control by PARP-1: chromatin modulation, enhancer-binding, coregulation, and insulation. *Curr Opin Cell Biol*, 20(3), 294-302. doi:10.1016/j.ceb.2008.03.006

Kroemer, G., Marino, G., & Levine, B. (2010). Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*, 40(2), 280-293. doi:10.1016/j.molcel.2010.09.023

Kung, G., Konstantinidis, K., & Kitsis, R. N. (2011). Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res*, 108(8), 1017-1036. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.225730

Kushnareva, Y., & Newmeyer, D. D. (2010). Bioenergetics and cell death. *Ann N Y Acad Sci*, 1201, 50-57. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05633.x

Lai, E., Teodoro, T., & Volchuk, A. (2007). Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response. *Physiology (Bethesda)*, 22, 193-201. doi:10.1152/physiol.00050.2006

Lei, Y., Yu, H., Ding, S., Liu, H., Liu, C., & Fu, R. (2024). Molecular mechanism of ATF6 in unfolded protein response and its role in disease. *Heliyon*, 10(5), e25937. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e25937

Lencesova, L., & Krizanov, O. (2012). IP(3) receptors, stress and apoptosis. *Gen Physiol Biophys*, 31(2), 119-130. doi:10.4149/gpb_2012_014

Li, A., Song, N. J., Riesenberger, B. P., & Li, Z. (2019). The Emerging Roles of Endoplasmic Reticulum Stress in Balancing Immunity and Tolerance in Health and Diseases: Mechanisms and Opportunities. *Front Immunol*, 10, 3154. doi:10.3389/fimmu.2019.03154

Li, P., Dong, X. R., Zhang, B., Zhang, X. T., Liu, J. Z., Ma, D. S., & Ma, L. (2021). Molecular mechanism and therapeutic

targeting of necrosis, apoptosis, pyroptosis, and autophagy in cardiovascular disease. *Chin Med J (Engl)*, 134(22), 2647-2655. doi:10.1097/CM9.0000000000001772

Li, X., He, S., & Ma, B. (2020). Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer*, 19(1), 12. doi:10.1186/s12943-020-1138-4

Li, Y., & Chen, Y. (2019). AMPK and Autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 1206, 85-108. doi:10.1007/978-981-15-0602-4_4

Lin, Y., Choksi, S., Shen, H. M., Yang, Q. F., Hur, G. M., Kim, Y. S., . . . Liu, Z. G. (2004). Tumor necrosis factor-induced nonapoptotic cell death requires receptor-interacting protein-mediated cellular reactive oxygen species accumulation. *J Biol Chem*, 279(11), 10822-10828. doi:10.1074/jbc.M313141200

Liu, S., Yao, S., Yang, H., Liu, S., & Wang, Y. (2023). Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis*, 14(10), 648. doi:10.1038/s41419-023-06154-8

Loftus, L. V., Amend, S. R., & Pienta, K. J. (2022). Interplay between Cell Death and Cell Proliferation Reveals New Strategies for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*, 23(9). doi:10.3390/ijms23094723

Malhi, H., & Kaufman, R. J. (2011). Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J Hepatol*, 54(4), 795-809. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.005

Mao, J., Hu, Y., Ruan, L., Ji, Y., & Lou, Z. (2019). Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Mol Med Rep*, 20(6), 4774-4780. doi:10.3892/mmr.2019.10789

Marino, G., Niso-Santano, M., Baehrecke, E. H., & Kroemer, G. (2014). Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15(2), 81-94. doi:10.1038/nrm3735

Martinez, J. A., Zhang, Z., Svetlov, S. I., Hayes, R. L., Wang, K. K., & Larner, S. F. (2010). Calpain and caspase processing of caspase-12 contribute to the ER stress-induced cell death pathway in differentiated PC12 cells. *Apoptosis*, 15(12), 1480-1493. doi:10.1007/s10495-010-0526-4

Mazure, N. M., & Pouyssegur, J. (2010). Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Curr Opin Cell Biol*, 22(2), 177-180. doi:10.1016/j.ceb.2009.11.015

Miyazaki, S., Fujiwara, H., Onodera, T., Kihara, Y., Matsuda, M., Wu, D. J., . . . et al. (1987). Quantitative analysis of contraction band and coagulation necrosis after ischemia and reperfusion in the porcine heart. *Circulation*, 75(5), 1074-1082. doi:10.1161/01.cir.75.5.1074

Mizushima, N., Yoshimori, T., & Ohsumi, Y. (2011). The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 27, 107-132. doi:10.1146/annurev-cellbio-092910-154005

Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022). The Apoptosis Paradox in Cancer. *Int J Mol Sci*, 23(3). doi:10.3390/ijms23031328

Muruganandan, S., & Cribb, A. E. (2006). Calpain-induced endoplasmic reticulum stress and cell death following cytotoxic

damage to renal cells. *Toxicol Sci*, 94(1), 118-128. doi:10.1093/toxsci/kfl084

Nikoletopoulou, V., Markaki, M., Palikaras, K., & Tavernarakis, N. (2013). Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta*, 1833(12), 3448-3459. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.001

Ohsumi, Y. (2006). [Historical overview of autophagy]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 51(10 Suppl), 1444-1447. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16922416>

Ortega, M. A., Fraile-Martinez, O., de Leon-Oliva, D., Boaru, D. L., Lopez-Gonzalez, L., Garcia-Montero, C., . . . Alvarez-Mon, M. (2024). Autophagy in Its (Proper) Context: Molecular Basis, Biological Relevance, Pharmacological Modulation, and Lifestyle Medicine. *Int J Biol Sci*, 20(7), 2532-2554. doi:10.7150/ijbs.95122

Pajokh, M., Talaie-Khozani, T., Bordbar, H., & Mesbah, F. (2019). Apoptosis, Autophagy, and Necrosis in Murine Embryonic Gonadal Ridges and Neonatal Ovaries: An Animal Model. *Iran J Med Sci*, 44(1), 35-43. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30666074>

Pang, Y., Wu, L., Tang, C., Wang, H., & Wei, Y. (2022). Autophagy-Inflammation Interplay During Infection: Balancing Pathogen Clearance and Host Inflammation. *Front Pharmacol*, 13, 832750. doi:10.3389/fphar.2022.832750

Park, K., & Lee, M. S. (2022). Current Status of Autophagy Enhancers in Metabolic Disorders and Other Diseases. *Front Cell Dev Biol*, 10, 811701. doi:10.3389/fcell.2022.811701

Park, W., Wei, S., Kim, B. S., Kim, B., Bae, S. J., Chae, Y. C., . . . Ha, K. T. (2023). Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp Mol Med*, 55(8), 1573-1594. doi:10.1038/s12276-023-01078-x

Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., Garuti, R., Liang, X. H., Mizushima, N., . . . Levine, B. (2005). Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 122(6), 927-939. doi:10.1016/j.cell.2005.07.002

Ramachandran, A., Madesh, M., & Balasubramanian, K. A. (2000). Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol*, 15(2), 109-120. doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02059.x

Random, F., & Munz, C. (2012). Autophagy in the regulation of pathogen replication and adaptive immunity. *Trends Immunol*, 33(10), 475-487. doi:10.1016/j.it.2012.06.003

Riaz, T. A., Junjappa, R. P., Handigund, M., Ferdous, J., Kim, H. R., & Chae, H. J. (2020). Role of Endoplasmic Reticulum Stress Sensor IRE1alpha in Cellular Physiology, Calcium, ROS Signaling, and Metaflammation. *Cells*, 9(5). doi:10.3390/cells9051160

Saleem, S. (2021). Apoptosis, Autophagy, Necrosis and Their Multi Galore Crosstalk in Neurodegeneration. *Neuroscience*, 469, 162-174. doi:10.1016/j.neuroscience.2021.06.023

Santagostino, S. F., Assenmacher, C. A., Tarrant, J. C., Adedeji, A. O., & Radaelli, E. (2021). Mechanisms of Regulated Cell Death: Current Perspectives. *Vet Pathol*, 58(4), 596-623. doi:10.1177/03009858211005537

Scott, R. C., Schuldiner, O., & Neufeld, T. P. (2004). Role and regulation of starvation-induced autophagy in the *Drosophila* fat body. *Dev Cell*, 7(2), 167-178. doi:10.1016/j.devcel.2004.07.009

Shen, H. M., & Mizushima, N. (2014). At the end of the autophagic road: an emerging understanding of lysosomal functions in autophagy. *Trends Biochem Sci*, 39(2), 61-71. doi:10.1016/j.tibs.2013.12.001

Slee, E. A., Adrain, C., & Martin, S. J. (2001). Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. *J Biol Chem*, 276(10), 7320-7326. doi:10.1074/jbc.M008363200

Suzuki, K., Kirisako, T., Kamada, Y., Mizushima, N., Noda, T., & Ohsumi, Y. (2001). The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation. *EMBO J*, 20(21), 5971-5981. doi:10.1093/emboj/20.21.5971

Suzuki, K., Noda, T., & Ohsumi, Y. (2004). Interrelationships among Atg proteins during autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 21(12), 1057-1065. doi:10.1002/yea.1152

Tang, D., Kang, R., Berghe, T. V., Vandenabeele, P., & Kroemer, G. (2019). The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*, 29(5), 347-364. doi:10.1038/s41422-019-0164-5

Tonnus, W., Meyer, C., Paliege, A., Belavgeni, A., von Massenhausen, A., Bornstein, S. R., . . . Linkermann, A. (2019). The pathological features of regulated necrosis. *J Pathol*, 247(5), 697-707. doi:10.1002/path.5248

Uremis, M. M., Turkoz, Y., & Uremis, N. (2024). Investigation of apoptotic effects of Cucurbitacin D, I, and E mediated by Bax/Bcl-xL, caspase-3/9, and oxidative stress modulators in HepG2 cell line. *Drug Dev Res*, 85(2), e22174. doi:10.1002/ddr.22174

Uremis, M. M., Uremis, N., & Turkoz, Y. (2023). Cucurbitacin E shows synergistic effect with sorafenib by inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma cells and regulates Jak/Stat3, ERK/MAPK, PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. *Steroids*, 198, 109261. doi:10.1016/j.steroids.2023.109261

Uremis, N., Aslan, M., Taslidere, E., & Gurel, E. (2024). Dexpanthenol exhibits antiapoptotic and anti-inflammatory effects against nicotine-induced liver damage by modulating Bax/Bcl-xL, Caspase-3/9, and Akt/NF-kappaB pathways. *J Biochem Mol Toxicol*, 38(1), e23622. doi:10.1002/jbt.23622

Uremis, N., Uremis, M. M., Gul, M., Ozsoy, E. N., & Turkoz, Y. (2024). Protective effects of vitamin E against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity from fetal development to adulthood: Insights into Akt/NF-kappaB and Bcl-xL/Bax

signaling pathways. *Toxicology*, 502, 153729.
doi:10.1016/j.tox.2024.153729

Vaskivuo, T. E., & Tapanainen, J. S. (2003). Apoptosis in the human ovary. *Reprod Biomed Online*, 6(1), 24-35.
doi:10.1016/s1472-6483(10)62052-4

Walczak, A., Gradzik, K., Kabzinski, J., Przybyłowska-Sygut, K., & Majsterek, I. (2019). The Role of the ER-Induced UPR Pathway and the Efficacy of Its Inhibitors and Inducers in the Inhibition of Tumor Progression. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 5729710. doi:10.1155/2019/5729710

Wang, C., Wang, H., Zhang, D., Luo, W., Liu, R., Xu, D., . . . Liu, Z. (2018). Phosphorylation of ULK1 affects autophagosome fusion and links chaperone-mediated autophagy to macroautophagy. *Nat Commun*, 9(1), 3492. doi:10.1038/s41467-018-05449-1

Wang, R., & Wang, G. (2019). Autophagy in Mitochondrial Quality Control. *Adv Exp Med Biol*, 1206, 421-434.
doi:10.1007/978-981-15-0602-4_19

Wang, Y., Liu, Z., Shu, S., Cai, J., Tang, C., & Dong, Z. (2020). AMPK/mTOR Signaling in Autophagy Regulation During Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Front Physiol*, 11, 619730. doi:10.3389/fphys.2020.619730

Wani, A. K., Akhtar, N., Mir, T. U. G., Singh, R., Jha, P. K., Mallik, S. K., . . . Prakash, A. (2023). Targeting Apoptotic Pathway of Cancer Cells with Phytochemicals and Plant-Based Nanomaterials. *Biomolecules*, 13(2). doi:10.3390/biom13020194

Wanner, E., Thoppil, H., & Riabowol, K. (2020). Senescence and Apoptosis: Architects of Mammalian Development. *Front Cell Dev Biol*, 8, 620089. doi:10.3389/fcell.2020.620089

Watson, C. J. (2006). Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res*, 8(2), 203. doi:10.1186/bcr1401

White, E., Mehnert, J. M., & Chan, C. S. (2015). Autophagy, Metabolism, and Cancer. *Clin Cancer Res*, 21(22), 5037-5046. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0490

Wilson, N. S., Dixit, V., & Ashkenazi, A. (2009). Death receptor signal transducers: nodes of coordination in immune signaling networks. *Nat Immunol*, 10(4), 348-355. doi:10.1038/ni.1714

Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res*, 30(1), 87. doi:10.1186/1756-9966-30-87

Wu, L., & Chen, J. (2023). Type 3 IP3 receptor: Its structure, functions, and related disease implications. *Channels (Austin)*, 17(1), 2267416. doi:10.1080/19336950.2023.2267416

Yamaguchi, Y., & Miura, M. (2015). Programmed cell death in neurodevelopment. *Dev Cell*, 32(4), 478-490. doi:10.1016/j.devcel.2015.01.019

Yim, W. W., & Mizushima, N. (2020). Lysosome biology in autophagy. *Cell Discov*, 6, 6. doi:10.1038/s41421-020-0141-7

Zamaraeva, M. V., Sabirov, R. Z., Maeno, E., Ando-Akatsuka, Y., Bessonova, S. V., & Okada, Y. (2005). Cells die with

increased cytosolic ATP during apoptosis: a bioluminescence study with intracellular luciferase. *Cell Death Differ*, 12(11), 1390-1397. doi:10.1038/sj.cdd.4401661

Zhang, D. W., Shao, J., Lin, J., Zhang, N., Lu, B. J., Lin, S. C., . . . Han, J. (2009). RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*, 325(5938), 332-336. doi:10.1126/science.1172308

Zhou, W., & Yuan, J. (2014). Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol*, 35, 14-23. doi:10.1016/j.semcdb.2014.07.013

BÖLÜM III

Role of Talin1 And Kindlin Peptides In Integrin Activation

Levent SARIYILDIZ¹

Esmen MENEVŞE²

Introduction

The Structure of The Talin 1

The connecting of the cells to the extracellular matrix (ECM) is a crucial cellular process for the development and responses of multicellular organisms. Dysfunctions in this process have been related to many human diseases, including cancer, stroke and thrombosis (Berrier 2007, Hamidi 2018). Integrins are involved in various processes including tissue repair, maintenance, and formation. Cells are capable of detecting the integrity of the extracellular matrix (ECM) through integrins (Edelman 1986,

¹ Assistant Professor, KTO Karatay University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Konya/Turkey, Orcid: 0000-0002-2045-7476, levent.sariyildiz@hotmail.com

² Professor Dr., Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Konya/Turkey, Orcid: 0000-0002-5477-5667, esmenevse@yahoo.com

Mammoto 2010). Mechanical signals of the extracellular microenvironment regulate cell growth, proliferation, differentiation, and integrin activity (Orr 2006). Through integrins, mechanical signals of the extracellular microenvironment can be transmitted into the cell (Schwartz 2010). Integrins are glycoprotein receptors that are composed of α - and β -heterodimers. They provide a connection between ECM and intracellular actin cytoskeleton with proteins such as talin-1 and vinculin (Horwitz 1986, Humphries 2007). Talin induced integrin binding to extracellular matrix ligands (integrin activation) is a key step to trigger many fundamental cellular processes, including cell adhesion, cell migration, and spreading. It is widely known that talin uses its N-terminal head domain (talin-H) to bind and activate integrin, one study found that the large C-terminal rod domain of talin (talin-R) significantly enhanced talin-H potency by dimerizing activated talin and bridging with the integrin co-activator kindlin-2 via the adaptor protein paxillin. These data provide valuable evidence for the underlying pathway by which talin and kindlin work together to promote strong integrin activation, cell adhesion, and signaling. Talin-1 activates integrin by binding its cytoplasmic domain to the actin cytoskeleton. This activation leads to forming focal adhesions FAs (Attia 2019). FAs are formed by the assembly of intracellular proteins and serve as connection points that sense the tension between the internal and external environment of the cell (Schwartz 2008, Rao 2021). FAs have been reported to cause dynamic changes in cell morphology and function (Kang 2020, Rao 2021). Recent studies have shown that Talin-1 is effective in mechanical properties and interaction networks in cellular mechanotransduction. Talin-1 is the human

protein that is expressed by the TLN1 gene (Gilmore 1995, Ben Yosef 1999). Human talin-1 has a molecular weight of 270.0 kDa and 2541 amino acids. Talin is a three-domain cytoskeleton protein that contains an N-terminal FERM-like head domain (talin-H, 1-405), a linker (406-485) and the C-terminal rod domain (talin-R, 486-2541) (Ben- Yosef ,1999).



Figure 1: Talin domain organization

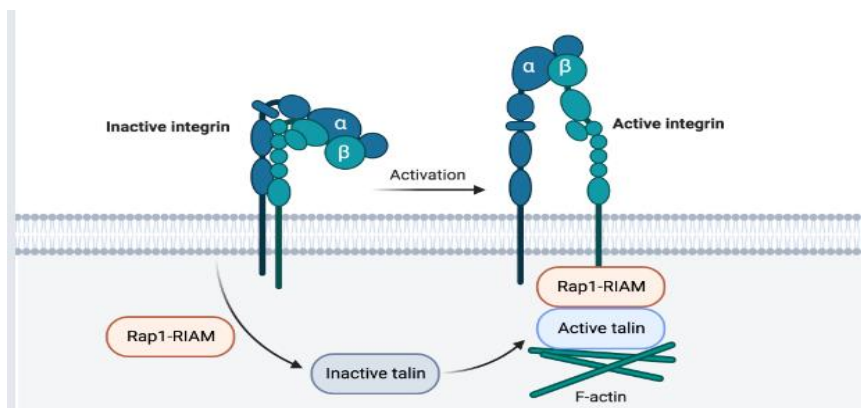


Figure 2: Integrin activation by Kindlin and Talin-1

Talin-H, which is composed of less than 20% of the molecule, contains four subdomains, F0, F1, F2 and F3, while the large talin-R can be subdivided into 13 helical bundle subdomains (R1- R13) followed by a C-terminal dimerization domain (DD). N-terminal domain of Talin-1 is ~50 kDa and is like members of the ERM protein family, which possess a globular FERM domain (residues

86-400) that binds the actin cytoskeleton to adhesion proteins (Hamada 2000, Critchley 2009). The N-terminal segment of talin-1 also binds, in addition to F-actin (Hemmings 1996) layilin (Borowsky 1998), β 1- and β 3-integrin (Patil 1999, Calderwood 1999, Calderwood 2002) and focal adhesion kinase (Chen 1995, Zheng 1998). The N-terminal part of talin-1 also binds to acidic phospholipids for insertion into lipid bilayers (Goldmann 1992, Dietrich 1993). The rod region, which is over 200 kDa, is highly flexible and contains several important binding sites. These include a conserved actin-binding site, three vinculin binding sites (Gilmore 1993, Bass 1999), and an integrin binding site known as IBS2 (Moes 2007, Rodius 2008). The head and stick regions are bound by an unstructured binding site (residues 401-481), which hosts multiple phosphorylation sites as well as protease cleavage (Rees 1990, Ratnikov 2005). Talin-1 can homodimerise in an antiparallel manner. However, talin-1 and the tightly related talin-2 cannot form heterodimers (Praekelt 2012). The unique conformation of talin-1 allows it to function as a 'spring' and unfold into a linear rod shape of 60-100 nm (Liu 2015). This conformational change is responsible for binding to various FA components, including actin and vinculin. Based on its unique structure, Talin-1 can sense and respond to mechanical signals from the matrix and transmit mechanical forces to surrounding cells (Goult 2018). It can also convert matrix forces into intracellular biochemical signals and thus regulate nuclear transcription (Elosegui 2016, Elosegui 2017). Inhibition of Talin 1 is crucial for cell function and development, and its disruption has been reported to contribute greatly to the migration of metastatic cancer cells (Desiniotis 2011, Haining 2016). The active form of

Talin-1 has been well characterized; however, its inhibited form has not been extensively studied.

Function Of Talin-1 In Mechanotransduction

All living cells are continuously exposed to various mechanical signals from surrounding cells or ECM. Mechanotransduction is a process that helps cells adapt to changes in the microenvironment by converting physical signals into biological signals (Martino 2018). Several intracellular molecules defined as mechanosensory which respond to mechanical stress, including talin-1 and vinculin, have been discovered. Conformational changes of mechanosensory in response to mechanical stress can alter their binding partners and thus reveal new potential binding sites. This change of binding partners is the key to converting mechanical signals into intracellular biochemical signals (Wang 2019). Talin-1 and vinculin are mechanosensitive cellular proteins that can fold and unfold through mechanical forces (Yao 2014). This unfolding disrupts the tertiary structure of the protein, revealing cryptic sites for various ligand binding, molecule activation, or domain cleavage by proteases (Kerstein 2015). The Talin-1 head domain binds to integrin's cytosolic tail, which binds to actin, thus linking integrins to the cytoskeleton (Calderwood 1999). In this form of binding, Talin-1 can participate both 'inside-out' and 'outside-in' signal transduction, by transferring externally mechanical forces or by cytoskeletal contraction. (Austen 2015).

Upon stimulation, talin is recruited to the membrane and activated by phosphatidylinositol 4,5- bisphosphate (PIP₂) which is locally enriched by PIPK1 γ , a PIP₂- producing kinase recruited by talin (Ling 2002, Dedden 2019, Zhu 2017, Lagarrigue 2020). Talin

activation enables the binding of talin-H to integrin- β CT (which disrupts the integrin- α/β CT association and triggers conformational activation of the receptor (Kim 2003).

Talin-1 controls integrin activation by binding to the cytoplasmic tail of integrin β subunits and links the integrin β subunit to actin bundles via its c-terminal rod (Calderwood 2013). The bridging position of the Talin-1 molecule causes it to unfold and stretch due to actomyosin contraction, and these conformational changes affect its affinity and interaction with binding partners (Karthik 2014). Talin-1 is required for the initial weak connection between small integrin clusters and the cytoskeleton (Jiang 2003) and the strengthening of integrin connections to the cytoskeleton in case of the crossing the cells to mechanical forces. This evidence also suggests the role of Talin-1 in FA formation (Giannone 2003, Wozniak 2004). Thus, like the activation and inactivation of integrins, activation and inhibition of Talin-1 have been reported to play an important role in the regulation of FA dynamics and transmission of mechanical signals. In a previous study, it was reported that in migrating cells, integrins reassemble FAs polarized towards the leading edge and PIPKI γ , together with Talin-1 and FAK, regulates FA assembly polarization caused by endocytosed integrin activation (Nader 2016).

Integrin Activation By Kindlin And Talin-1.

In recent years, Kindlin, a FERM domain-containing protein that may play an important role in integrin activation, has attracted increasing interest (Karaköse 2010)

An extensive search for regulators of integrin activation has resulted in the recognition of kindlins, a subclass of FERM domain proteins (FERMTs) consisting of kindlin 1,2 and 3 kindlins that have been demonstrated to attach to integrin- β CT and enhance talin-H-mediated integrin activation (Moser 2009, Plow 2009, Zhu 2021). Kindlin can somehow enhance talin-H-mediated integrin binding to multivalent but non-monomeric ligands (Ye 2013).

The Kindlin family comprises three different members, Kindlin-1, Kindlin-2 and Kindlin-3. The cooperative interaction of talin-1 and Kindlin leads to the stable active conformation of integrin and promotes binding and clustering of ligands (Zhu 2021). FAK is expressed throughout the human body and is a 125 kDa non-receptor tyrosine kinase involved in signaling through adhesions to modulate various biological cellular functions, including cell migration, survival, and invasion of cancer cells (Lipinski 2010, Sulzmaier 2014). FAK has been reported to function as an adaptor protein by utilizing its multiple domains, including the FERM domain (Frame 2010). It is involved in the binding and recruitment of various proteins into larger protein complexes (Dawson 2021). There are multiple pathways associated with FAK activation, including bioactive lipids, growth factors, and mitogenic neuropeptides (Lipinski 2010). In human cancers, Rho-GTPase activity is frequently altered and may have an impact on tumor invasiveness and growth (Shai 2002, Del Pulgar 2005). It has been suggested that in an active state, Rho proteins can activate various effector molecules, including phospholipases, lipids and protein kinases (Jaffe 2005).

Conclusions And Future Perspectives

As a major integrin-activating and mechanosensory protein, Talin-1 is important for a variety of cellular events as well as FA assembly. Talin-1 itself is a protein with an extensive network of interactions, its interactions with vinculin, dLc1, Rap1 and RIAM, paxillin, and FAK subsequently affect multiple signaling pathways within the cell. The function of Talin-1 in cancerous phenotypes is not limited to its effect on adhesion and motility. Rather, it also depends on downstream signaling, as highlighted by Talin-1 overexpression in non-adherent cells. The role of Talin-1 has been studied in the oral squamous cell, colon and prostate carcinoma (Lai 2011, Bostancı 2014). Studies have revealed that Talin-1 can be used as a biomarker for HCC (Hepatocellular carcinoma) infiltration and metastasis (Fang 2014). Furthermore, co-localization of Talin-1 and Vinculin was found in Ebola virus-infected liver (Liu 2020). In the process of HBV-induced liver fibrosis, an increase in PIP2 levels increases the risk of liver fibrosis, and also HBV X protein (HBx) may mediate the reduction of Talin-1 protein monomer levels (Van de Klundert 2016, Murata 2020). However, at least to our knowledge, no evidence for a regulatory role of Talin-1 in liver pathophysiological processes has yet been reported. Although Talin-1 has been found to promote tumor formation, migration, and metastasis in liver cancer and colon cancer, the role of Talin-1 remains controversial, especially in HCC. Although, to our knowledge, there is no evidence to date for a direct regulatory role of Talin-1 in pathogenesis, understanding the network of interactions in cellular mechanotransduction is of great importance for disease diagnosis and prevention (Ji 2019, Aboelfotoh 2020, Azizi 2021).

Note: Figure 1 and 2 was created using the Biorender drawing programme.

References

Aboelfotoh, A.O., Foda E.M., Elghandour, A.M., Teama N.M., Abouzein R.A. ve Mohamed G.A. (2020). Talin-1; Other Than a Potential Marker for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis. *Arab Journal of Gastroenterology*, 21, 80-84.

Attia Gaballah M.S. (2019). The Combined Role of Serum Talin-1 With Traditional Liver Biomarkers in Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma. *Advanced Journal of Microbiology Research* 3(008).

Austen K., Ringer P., Mehlich A., Chrostek-Grashoff A., Kluger C., Klingner C., Sabass B., Zent R., Rief M. ve Grashoff C. (2015). Extracellular Rigidity Sensing by Talin Isoform-Specific Mechanical Linkages. *Nature Cell Biology*, 17(12), 1597-1606.

Azizi L., Cowell A.R., Mykuliak V.V., Goult B.T., Turkki P. ve Hytönen V.P. (2021). Cancer Associated Talin Point Mutations Disorganise Cell Adhesion and Migration. *Scientific Reports*, 11(1), 347.

Bass M.D., Smith B.J., Prigent S.A. ve Critchley D.R. (1999). Talin Contains Three Similar Vinculin-Binding Sites Predicted to Form an Amphipathic Helix. *The Biochemical Journal*. 341 (2): 257–63.

Ben-Yosef T. ve Francomano C.A. (1999). Characterization Of the Human Talin (TLN) Gene: Genomic Structure, Chromosomal Localization, and Expression Pattern. *Genomics*. 62 (2): 316–9.

Berrier, A.L. ve Yamada K.M. (2007). Cell-Matrix Adhesion. *Journal of Cellular Physiology*. 213 (3), 565–573.

Borowsky M.L. ve Hynes R.O. (1998). Layilin, A Novel Talin-Binding Transmembrane Protein Homologous With C-Type Lectins, Is Localized in Membrane Ruffles. *The Journal of Cell Biology*. 143 (2): 429–42.

Bostanci O., Kemik O., Kemik A., Battal M., Demir U., Purisa S. ve Mihmanli M. (2014). A novel screening test for colon cancer: Talin-1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 18 (17), 2533-2537.

Calderwood D.A., Zent R., Grant R., Rees D.J.G., Hynes R.O. ve Ginsberg M.H. (1999). The Talin Head Domain Binds to Integrin Beta Subunit Cytoplasmic Tails and Regulates Integrin Activation. *Journal of Biological Chemistry*, 274(40), 28071-28074.

Calderwood D.A., Campbell I.D. ve Critchley D.R. (2013). Talins And Kindlins: Partners in Integrin-Mediated Adhesion. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 14(8), 503-517.

Calderwood D.A., Yan B., de Pereda J.M., Alvarez B.G., Fujioka Y., Liddington R.C. ve Ginsberg M.H. (2002). The Phosphotyrosine Binding-Like Domain of Talin Activates Integrins. *The Journal of Biological Chemistry*. 277 (24): 21749–58.

Chen H.C., Appeddu P.A., Parsons J.T., Hildebrand J.D., Schaller M.D. ve Guan J.L. (1995). Interaction of Focal Adhesion Kinase with Cytoskeletal Protein Talin. *The Journal of Biological Chemistry*. 270 (28): 16995–9.

Critchley D.R. (2009). Biochemical And Structural Properties of The Integrin-Associated Cytoskeletal Protein Talin. *Annual Review of Biophysics*. 38: 235–54.

Dawson J.C., Serrels A., Stupack D.G., Schlaepfer D.D., ve Frame M.C. (2021). Targeting FAK In Anticancer Combination Therapies. *Nature Reviews Cancer*. 21 (5), 313-324.

Dedden, D., Schumacher, S., Kelley, C. F., Zacharias, M., Biertümpfel, C., Fässler, R. ve Mizuno, N. (2019). The Architecture of Talin1 Reveals an Autoinhibition Mechanism. *Cell*, 179(1), 120-131.

Del Pulgar T.G., Benitah S.A., Valerón P.F., Espina C. ve Lacal J.C. (2005). Rho GTPase Expression in Tumourigenesis: Evidence for A Significant Link. *Bioessays* 27(6), 602-613.

Desiniotis A. ve Kyprianou N. (2011). Significance Of Talin in Cancer Progression and Metastasis. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 289, 117-147.

Dietrich C., Goldmann W.H., Sackmann E. ve Isenberg G. (1993). Interaction Of NBD-Talin with Lipid Monolayers. A Film Balance Study. *FEBS Letters*. 324 (1): 37–40.

Edelman, G. M. (1986). Cell Adhesion Molecules in The Regulation of Animal Form and Tissue Pattern. *Annual Review of Cell Biology*, 2(1), 81-116.

Elosegui-Artola Ai, Andreu I., Beedle A.E.M., Lezamiz A., Uroz M., Kosmalska A.J., Oria R., Kechagia J.Z, Rico-Lastres P., Le Roux A.L...ve Roca-Cusachs, P. (2017). Force Triggers YAP Nuclear Entry by Regulating Transport Across Nuclear Pores. *Cell*, 171(6), 1397-1410.

Elosegui-Artola A., Oria R., Chen Y, Kosmalska A., Perez-Gonzalez C., Castro N., Zhu C., Trepas X. ve Roca-Cusachs

P. (2016). Mechanical Regulation of a Molecular Clutch Defines Force Transmission and Transduction in Response to Matrix Rigidity. *Nature Cell Biology* 18(5), 540-548.

Fang K.P., Zhang J.L., Ren Y.H. ve Qian Y.B. (2014). Talin-1 Correlates with Reduced Invasion and Migration in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(6), 2655-2661.

Frame M.C., Patel H., Serrels B., Lietha D. ve Eck M.J. (2010). The FERM Domain: Organizing the Structure and Function Of FAK. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 11(11), 802-814.

Giannone G., Jiang G., Sutton D.H., Critchley D. R. ve Sheetz M.P. (2003). Talin1 is critical for force-dependent reinforcement of initial integrin-cytoskeleton bonds but not tyrosine kinase activation. *The Journal of Cell Biology*, 163(2), 409-419.

Gilmore A.P., Ohanian V., Spurr N.K. ve Critchley D.R. (1995). Localisation Of the Human Gene Encoding the Cytoskeletal Protein Talin to Chromosome 9p. *Human Genetics*. 96 (2): 221–4.

Gilmore A.P., Wood C., Ohanian V., Jackson P., Patel B., Rees D.J., Hynes R.O. ve Critchley D.R. (1993). The Cytoskeletal Protein Talin Contains At Least Two Distinct Vinculin Binding Domains. *The Journal of Cell Biology*. 122 (2): 337–47.

Goldmann W.H., Niggli V., Kaufmann S. ve Isenberg G. (1992). Probing Actin and Liposome Interaction of Talin and Talin-Vinculin Complexes: A Kinetic, Thermodynamic and Lipid Labeling Study. *Biochemistry*. 31 (33): 7665–71.

Goult B.T., Yan J. ve Schwartz M.A. (2018). Talin as a mechanosensitive signaling hub. *Journal of Cell Biology*, 217(11), 3776-3784.

Haining A.W., Lieberthal T.J. ve Hernández A.D.R. (2016). Talin: A Mechanosensitive Molecule in Health and Disease. *The FASEB Journal*, 30(6), 2073-2085.

Hamada K., Shimizu T., Matsui T., Tsukita S. ve Hakoshima T. (2000). Structural Basis of The Membrane-Targeting and Unmasking Mechanisms of The Radixin FERM Domain. *The EMBO Journal*. 19 (17).

Hamidi H. ve Ivaska, J. (2018). Every Step of The Way: Integrins in Cancer Progression and Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 18(9), 533-548.

Hemmings L., Rees D.J., Ohanian V., Bolton S.J., Gilmore A.P., Patel B., Priddle H., Trevithick J.E., Hynes R.O. ve Critchley D.R. (1996). Talin Contains Three Actin-Binding Sites Each of Which Is Adjacent to A Vinculin-Binding Site (PDF). *Journal of Cell Science*. 109 (11): 2715–26.

Horwitz A., Duggan K., Buck C., Beckerle MC. ve Burridge K. (1986). Interaction Of Plasma Membrane Fibronectin Receptor with Talin-A Transmembrane Linkage. *Nature* 320: 531-533.

Humphries J.D., Wang P., Streuli C., Geiger B., Humphries M.J. ve Ballestrem C. (2007). Vinculin Controls Focal Adhesion Formation by Direct Interactions with Talin and Actin. *The Journal of Cell Biology*, 179(5), 1043-1057.

Humphries, J. D., Wang, P., Streuli, C., Geiger, B., Humphries, M. J. ve Ballestrem, C. (2007). Vinculin Controls Focal Adhesion Formation by Direct Interactions with Talin and Actin. *The Journal of Cell Biology*, 179(5), 1043-1057.

Jaffe A.B. ve Hall A. (2005). Rho GTPases: Biochemistry and Biology. *Annual Review of Cell And Developmental Biology*. 21, 247-269.

Ji L., Jiang F., Cui X. ve Qin C. (2019). Talin1 Knockdown Prohibits the Proliferation and Migration of Colorectal Cancer Cells Via the EMT Signaling Pathway. *Oncology Letters* 18: 5408-5416.

Jiang G., Giannone G., Critchley D.R., Fukumoto E. ve Sheetz M.P. (2003). Two-Piconewton Slip Bond Between Fibronectin and The Cytoskeleton Depends on Talin. *Nature*. 424: 334-337.

Kang N. (2020). Mechanotransduction In Liver Diseases. In: Seminars In Liver Disease. *Thieme Medical Publishers*, New York, NY, s. 84-90.

Karaköse E., Schiller H.B. ve Fässler R. (2010). The Kindlins at a Glance. *Journal of Cell Science*, 123(14), 2353-2356.

Karthik L., Kumar G., Keswani T., Bhattacharyya A., Chandar S.S. ve Bhaskara Rao K. (2014). Protease Inhibitors from Marine Actinobacteria as A Potential Source for Antimalarial Compound. *PLoS One* 9(3), e90972.

Kerstein P.C. (2015). Mechanochemical Regulation of Growth Cone Motility and Axon Guidance. (Doctoral dissertation, The University of Wisconsin-Madison).

Kim, M., Carman, C. V. ve Springer, T. A. (2003). Bidirectional transmembrane signaling by cytoplasmic domain separation in integrins. *Science*, 301(5640), 1720-1725.

Lagarigue, F., Paul, D. S., Gingras, A. R., Valadez, A. J., Sun, H., Lin, J.,...ve Ginsberg, M. H. (2020). Talin-1 is the principal platelet Rap1 effector of integrin activation. *Blood*, 136(10), 1180-1190.

Lai M.T., Hua C.H., Tsai M.H., Wan L., Lin Y.J., Chen C.M., Chiu I.W., Chan C., Tsai F.J. ve Jinn-Chyuan Sheu J. (2011). Talin-1 Overexpression Defines High Risk for Aggressive Oral Squamous Cell Carcinoma and Promotes Cancer Metastasis. *The Journal of Pathology*, 224(3), 367-376.

Ling, K., Doughman, R. L., Firestone, A. J., Bunce, M. W. ve Anderson, R. A. (2002). Type I Gamma Phosphatidylinositol Phosphate Kinase Targets and Regulates Focal Adhesions. *Nature* 420, 89–93.

Lipinski C.A. ve Loftus J.C., Targeting Pyk2 for therapeutic intervention. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 14(1), 95-108.

Liu J., Wang Y., Goh W.I., Goh H., Baird M.A., Ruehland S., Teo S., Bate N., Critchley D.R., Davidson M.W. ve Kanchanawong P. (2015). Talin Determines the Nanoscale Architecture of Focal Adhesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), E4864-E4873.

Liu Y., Xiao J., Zhang B., Shelite T.R., Su Z., Chang Q., Judy B., Li X., Drelich A., Bei J. Gong B. ve (2020) Increased Talin-Vinculin Spatial Proximities in Livers in Response to Spotted

Fever Group Rickettsial and Ebola Virus Infections. *Laboratory Investigation*, 100(8), 1030-1041.

Mammoto T., Ingber D.E. (2010). Mechanical Control of Tissue and Organ Development. *Development* 137(9), 1407-1420.

Martino F., Perestrelo A.R., Vinarský V., Pagliari S. ve Forte G. (2018). Cellular Mechanotransduction: From Tension to Function. *Frontiers in Physiology*, 9, 824.

Moes M., Rodius S., Coleman S.J., Monkley S.J., Goormaghtigh E., Tremuth L., Kox C., van der Holst P.P., Critchley D.R., Kieffer N. (2007). The Integrin Binding Site 2 (IBS2) In the Talin Rod Domain Is Essential for Linking Integrin Beta Subunits to The Cytoskeleton. *The Journal of Biological Chemistry*. 282 (23): 17280–8.

Moser, M., Legate, K. R., Zent, R. ve Fassler, R. (2009). The Tail of Integrins, Talin, and Kindlins. *Science* 324(5929), 895–899

Murata K., Tsukuda S., Suizu F., Kimura A., Sugiyama M., Watashi K., Noguchi M. ve Mizokami M. (2020). Immunomodulatory Mechanism of Acyclic Nucleoside Phosphates in Treatment of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 71(5), 1533-1545.

Nader G.P.F., Ezratty E.J. ve Gundersen G.G. (2016). FAK, Talin and PIPKI γ Regulate Endocytosed Integrin Activation to Polarize Focal Adhesion Assembly. *Nature Cell Biology*, 18(5), 491-503.

Orr A.W., Helmke B.P., Blackman B.R. ve Schwartz M.A. (2006). Mechanisms of Mechanotransduction. *Developmental Cell* 10(1), 11-20.

Patil S., Jedsadayanmata A., Wencel-Drake J.D., Wang W., Knezevic I., Lam S.C. (1999). Identification of A Talin-Binding Site in The Integrin Beta (3) Subunit Distinct from The NPLY Regulatory Motif of Post-Ligand Binding Functions. The Talin N-Terminal Head Domain Interacts with The Membrane-Proximal Region of The Beta (3) Cytoplasmic Tail. *The Journal of Biological Chemistry*. 274 (40), 28575–83.

Plow, E. F., Qin, J. ve Byzova, T. (2009). Kindling The Flame of Integrin Activation and Function with Kindlins. *Current Opinion in Hematology*, 16(5), 323-328.

Praekelt U., Kopp P.M., Rehm K., Linder S., Bate N., Patel B., Debrand E., Manso A.M., Ross R.S., Conti F., Zhang M.Z., Harris R.C., Zent R., Critchley D.R. ve Monkley S.J. (2012). New Isoform-Specific Monoclonal Antibodies Reveal Different Sub-Cellular Localisations for Talin1 and Talin2. *European Journal of Cell Biology*. 91 (3), 180–91.

Rao R.K. ve Wu Z. (2021). Chapter 7-Cell Adhesion and the Extracellular Matrix. In: *Goodman's Medical Cell Biology*. Goodman SR (ed). 4th edition. Academic Press, s. 203-247.

Ratnikov B., Ptak C., Han J., Shabanowitz J., Hunt D.F., ve Ginsberg M.H. (2005). Talin Phosphorylation Sites Mapped by Mass Spectrometry. *Journal of Cell Science*. 118 (21): 4921–4923.

Rees D.J., Ades S.E., Singer S.J., Hynes R.O. (1990). Sequence and Domain Structure of Talin. *Nature*. 347 (6294), 685–9.

Rodius S., Chaloin O., Moes M., Schaffner-Reckinger E., Landrieu I., Lippens G., Lin M., Zhang J., Kieffer N. (2008). The Talin Rod IBS2 Alpha-Helix Interacts with The Beta3 Integrin Cytoplasmic Tail Membrane-Proximal Helix by Establishing Charge Complementary Salt Bridges. *The Journal of Biological Chemistry*. 283 (35): 24212–23.

Sahai E. ve Marshall C. J. (2002). RHO-Gtpases and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(2), 133-142.

Schwartz M.A., DeSimone D.W., (2008). Cell Adhesion Receptors in Mechanotransduction. *Current Opinion in Cell Biology*, 20(5), 551-556.

Schwartz M.A. (2010). Integrins And Extracellular Matrix in Mechanotransduction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(12), a005066.

Sulzmaier F.J., Jean C ve Schlaepfer D.D. (2014). FAK In Cancer: Mechanistic Findings and Clinical Applications. *Nature reviews cancer*, 14(9), 598-610.

Van de Klundert M.A., Van den Biggelaar M., Kootstra N.A. ve Zaaijer H.L. (2016). Hepatitis B Virus Protein X Induces Degradation of Talin-1. *Viruses*, 8(10), 281.

Wang Y., Yan J. ve Goult B.T. (2019). Force-dependent binding constants. *Biochemistry* 58: 4696-4709.

Wozniak M.A., Modzelewska K., Kwong L. ve Keely P.J. (2004). Focal Adhesion Regulation of Cell Behavior. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1692(2-3), 103-119.

Yao M., Goult B.T., Chen H., Cong P., Sheetz M.P. ve Yan J. (2014). Mechanical Activation of Vinculin Binding to Talin Locks Talin in An Unfolded Conformation. *Scientific reports*, 4(1), 4610.

Ye, F., Petrich, B. G., Anekal, P., Lefort, C. T., Kasirer-Friede, A., Shattil, S. J., ... ve Ginsberg, M. H. (2013). The mechanism of kindlin-mediated activation of integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$. *Current Biology*, 23(22), 2288-2295.

Zheng C., Xing Z., Bian Z.C., Guo C., Akbay A., Warner L., Guan J.L. (1998). Differential Regulation of Pyk2 and Focal Adhesion Kinase (FAK). The C-Terminal Domain of FAK Confers Response to Cell Adhesion. *The Journal of Biological Chemistry*. 273 (4): 2384–2389.

Zhu L., Plow E.F. ve Qin J. (2021) Initiation of focal adhesion assembly by talin and kindlin: A dynamic view. *Protein science*, 30(3), 531-542.

Zhu, L., Yang, J., Bromberger, T., Holly, A., Lu, F., Liu, H., ... ve Qin, J. (2017). (2017). Structure Of Rap1b Bound to Talin Reveals a Pathway for Triggering Integrin Activation. *Nature Communications*, 8(1), 1744

Zhu, L., Plow, E. F. ve Qin, J. (2021). Initiation Of Focal Adhesion Assembly by Talin and Kindlin: A Dynamic View. *Protein Science*, 30(3), 531-542.

