

**MİTOKONDİRİ KONTROLLÜ APOPTOZDA  
SİTOKROM C SALINMASININ  
MATEMATİKSEL MODELLEMESİ  
Buket ÖZAHİOĞLU**

**Yüksek Lisans Tezi  
Biyoloji Anabilim Dalı  
Danışman: Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI  
2017**

**T.C.**  
**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MİTOKONDİRİ KONTROLLÜ APOPTOZDA SİTOKROM C  
SALINMASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ**

**Buket ÖZAHİOĞLU**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI**

**TEKİRDAĞ-2017**

**Her hakkı saklıdır.**

Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI danışmanlığında, Buket ÖZAHİOĞLU tarafından hazırlanan “Mitokondri Kontrollü Apoptozda Sitokrom *c* Salınmasının Matematiksel Modellemesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Yrd. Doç. Dr. Duygu YAŞAR ŞİRİN

*İmza:*

Üye : Yrd. Doç. Dr. Gökhan KAÇAR

*İmza:*

Üye : Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI

*İmza:*

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

**Enstitü Müdürü**

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## MİTOKONDRI KONTROLLÜ APOPTOZDA SİTOKROM C SALINMASININ MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

**Buket ÖZAHİOĞLU**

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI

Apoptoz çok hücreli bir organizmadaki hücrelerin programlı ölüm sürecidir. Mitokondri kontrollü apoptozun gerçekleşmesinde rol oynayan önemli olaylardan biri sitokrom *c* ve kardiyolipinin etkileşimidir. Sitokrom *c* mitokondri iç zarında ve zarlar arası bölgede bulunur ve kardiyolipin ile etkileşime girmesi durumunda sitoplazmaya salınarak hücrenin apoptozunda rol alır. Bu çalışmada, mitokondri kontrollü apoptozda sitokrom *c* salınması modeli elde edilmiştir ve bulgular bu matematiksel modelin diferansiyel denklemlerinden ve bu denklemlerin nümerik çözümlerinden oluşmaktadır. Modeldeki tepkimelerin XPPAUT programı ile simülasyonları, mitokondriden sitokrom *c* salınma mekanizmasındaki kilit tepkimenin perokside olmuş kardiyolipinin hidrojen peroksit yokluğunda peroksidasyon döngüsüne katılması olduğunu kuramsal olarak desteklemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Apoptoz, sitokrom *c*, kardiyolipin, mitokondri, matematiksel modelleme

2017, 43 sayfa

# ABSTRACT

MSc. Thesis

MATHEMATICAL MODELING OF CYTOCHROME *C* RELEASE IN MITOCHONDRIA  
CONTROLLED APOPTOSIS

**Buket ÖZAHİOĞLU**

Namık Kemal University

Institute of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

Supervisor: Dr. Elife Zerrin BAĞCI

Apoptosis is the programmed cell death of cells in a multicellular organism. Cytochrome *c* and cardiolipin (CL) interaction is a crucial step in mitochondria-dependent apoptosis. Cytochrome *c* resides on mitochondrial inner membrane and in intermembrane space and it is involved in the apoptosis of the cell through its interaction by CL and subsequent release to the cytoplasm. Cytochrome *c* release model in mitochondria-dependent apoptosis is obtained in this study and the results are the ordinary differential equations of this mathematical model and the numerical solutions of the differential equations. The simulations of the reactions in the model by the XPPAUT software supports the hypothesis that the key reaction in the cytochrome *c* release mechanism is the continuation of peroxidation cycle by peroxidized CL when hydrogen peroxide is depleted.

**Keywords:** Apoptosis, cytochrome *c*, cardiolipin, mitochondria, mathematical modeling

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÇİZELGE DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Apoptozun Tanımı .....	1
1.2. Apoptozun Gelişim Biyolojisindeki Yeri .....	2
1.3. Apoptoz ve Nekroz Arasındaki Fark .....	3
1.4. Apoptoz Sürecindeki Biyokimyasal Yolaklar .....	4
1.4.1. Bcl-2 ailesi proteinleri .....	4
1.4.2. Kaspazlar .....	5
<b>2. MİTOKONDRİNİN APOPTOZDAKİ ROLÜ</b> .....	<b>8</b>
2.1. Mitokondrinin Yapısı ve Kısımları .....	8
2.2. Mitokondri Kontrollü Apoptozda Gerçekleşen Olaylar .....	9
2.2.1. Mitokondri Kontrollü Apoptozda Dış Yolakta Meydana Gelen Olaylar .....	9
2.2.2. Mitokondri Kontrollü Apoptozda İç Yolakta Meydana Gelen Olaylar.....	9
<b>3. KARDİYOLİPİN VE SİTOKROM C'NİN YAPISI</b> .....	<b>12</b>
3.1. Kardiyolipin.....	12
3.2. Sitokrom c .....	14
3.3. Sitokrom c ve Kardiyolipin İlişkisi .....	15
<b>4. YÖNTEM</b> .....	<b>18</b>
4.1. XPPAUT (X-Windows Phase Plane Plus Auto) Programlama Dili .....	18
<b>5. BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	<b>19</b>
5.1. Mitokondri Kontrollü Apoptoz Modeli için Derlenen Tepkimeler .....	19
5.2. Krista Bağlantısının Pora Dönüşmesinin Simülasyonu.....	27
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>29</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>30</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>33</b>

## ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 5.1 : Tepkimeler Listesi.....	25
Çizelge 5.2 : Modeli Oluşturan Diferansiyel Denklemler Listesi .....	26

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 : Kurbağa metamorfozu.....	3
Şekil 1.2 : Kaspaz aktivasyon mekanizması.....	6
Şekil 2.1 : Mitokondri kontrollü apoptozda sitokrom <i>c</i> 'nin mitokondri zarından salınması.....	10
Şekil 2.2 : Mitokondri kontrollü apoptozun şematik gösterimi.....	11
Şekil 3.1 : Kardiyolipinin yapısal gösterimi.....	13
Şekil 3.2 : Sitokrom <i>c</i> yapısal gösterimi.....	14
Şekil 3.3 : Kardiyolipinin peroksidede olması.....	16
Şekil 3.4 : Kardiyolipin ile sitokrom <i>c</i> arasındaki etkileşim.....	17
Şekil 5.1 : Modeldeki moleküllerin bulunduğu mitokondri bölgelerinin şematik gösterimi .	20
Şekil 5.2 : Model tepkimelerinin apoptoz regülasyonu ile ilişkisi.....	24
Şekil 5.3 : Model simülasyonları.....	28



## KISALTMALAR

AIF	: Apoptozu Uyarıcı Faktör
Å	: Angstrom
Apaf-1	: Apoptotik Proteaz Aktivasyon Faktörü-1
Asp	: Aspartik Asit
ATP	: Adenozin Trifosfat
Bcl-2	: B Hücre Lenfoma-2
C	: Sistein
CK	: Kreatin Kinaz
CL	: Kardiyolipin
Cl	: Klor
CLOOH	: Kardiyolipin Peroksit
Cyt <i>c</i>	: Sitokrom <i>c</i>
DNA	: deoksiribonükleik asit
DNaz	: deoksiribonükleaz
e <sup>-</sup>	: Elektron
ETS	: Elektron Taşıma Sistemi
FADD	: Fas-İlişkili Ölüm Proteinleri
FasL	: Fas Ligand
Fe	: Demir
H <sub>2</sub> O	: Su
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
Hem	: Hemoglobin
IAP	: Apoptoz İnhibitör Proteinleri
K	: Potasyum
kDa	: Kilodalton
Na	: Sodyum
NDPK	: Nükleosit Difosfat Kinaz
O	: Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit
OPA1	: Optik Atrofi Protein 1
RNA	: Ribonükleik asit
sit <i>c</i>	: Sitokrom <i>c</i>
SOD	: Süperoksit Dismutaz
tBid	: kesilmiş Bid
Tyr	: Tirozin

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada bir organizmanın ihtiyaç duymadığı hücrelerin programlı bir şekilde ölümünde rol oynayan mitokondri organelinde meydana gelen olaylar araştırılmıştır. Bunun için mitokondri yolağındaki tepkimeler derlenerek diferansiyel denklemlere dönüştürülmüş ve bu şekilde mitokondri kontrollü apoptozun matematiksel modeli oluşturulmuştur. Bu model xppaut yazılımı kullanılarak hücrede apoptoz olduğu ve olmadığı durumlar incelenmiştir. Apoptozun olması için mitokondriden salınan sitokrom *c* derişimi ve sitokrom *c* molekülünün mitokondriden salınması için gerçekleşen tepkimeler göz önünde bulundurulmuştur.

Tez çalışmamda bana her yönüyle örnek olan hayatım boyunca model alacağım değerli danışmanım Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI'ya, bu tezde yer alan modelin oluşturulma aşamasında bilgilerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Valerian E. KAGAN'a ve Prof. Dr. İvet BAHAR'a teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Apoptozun Tanımı

Apoptoz, veya bir diğerk adıyla programlı hücre ölümü, çok hücreli organizmaların yaşam evrelerinde görülen doğal bir süreçtir. Çok hücreli organizmalarda hücre bölünmesiyle hücre sayıları da artar ve bu durum erişkin bireylerde gerçekleşen hücre ölümleriyle dengelenmelidir. Bir organizmada bir hücreye ihtiyaç kalmamış ise, hücre içi ölüm programları aktive olarak o hücrenin programlı ölüm süreci başlar (Altunkaynak ve Özbek 2008).

Apoptoz, Yunanca'da apo: ayrı ve ptosis: düşen kelimelerinin bileşimi olan ve sonbaharda yaprak dökümünü tanımlayan bir kelimedir (Israels 1999). İlk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie tarafından "fizyolojik hücre ölümü" ifadesi tanımlanarak yine ilk olarak Wyllie ve Kerr tarafından yapılan deneysel bir çalışma ile gösterilmiştir (Kidd VJ 1998).

Çok hücreli canlıların erişkin bireylerinde hücrelerin sayısal dengesi canlının sağlıklı bir şekilde hayatına devam edebilmesi için önemlidir. Bunun için hücrelerin çoğalması ile ölümleri arasında bir denge olması gerekmektedir. Organizmanın yaşamı boyunca gerekli olan faaliyetlerini devam ettirebilmesi için bazı hücrelere ihtiyacı varken, bazılarında bir süre sonra ihtiyacı kalmaz. İhtiyacının kalmadığı hücreler genelde ya hasar almış, ya da enfekte olmuş hücrelerdir. Canlıya zarar vermemesi açısından bu hücrelerin ortadan kaldırılması gerekir. Bu süreçte programlı hücre ölümü devreye girer ve canlının ihtiyaç duymadığı hücreler çevresindeki hücrelere zarar vermeden ortadan kalkar (Yıldırım 2012).

Hücre ölüm sinyallerini aldıktan sonra biyokimyasal ve morfolojik olarak değişiklikler oluşmaya başlar. Hücre yapısında meydana gelen bu değişiklikler ile artık hücre geri dönüşü olmayan bir yola girmiştir. Apoptoza uğrayan hücrelerin çekirdeklerinin yoğunlaştığı, sitoplazmalarının büzüldüğü, hücre iskeletlerindeki lamin ve aktin filamentlerin yapısının bozulduğu görülmüştür. Hücre içeriklerinin zar ile çevrili kesecikler içerisine alınarak komşu hücreler tarafından elendikleri gözlemlenmiştir (Yıldırım 2010).

Apoptoz yolları, çok hücreli organizmalarda gelişme, immun sistemin düzenlenmesi ve hücre sayısı homeostazının sağlanması için, moleküler seviyede etkileşimlerden oluşur (Yin 2012).

Apoptozda rol oynayan yolaklar hücrenin tipine göre değişiklik göstermektedir. Bu hücreler Tip I ve Tip II olarak adlandırılırlar (Barnhart 2003). Tip I hücrelerde apoptoz, ölüm sinyali ile normal bir şekilde başlar ve DISC kompleksi görev alır. Kaspaz-8 aktivasyonu ile efektör kaspazların aktifleştirilmesi ile gerçekleştirilir. Tip II hücrelerde ise hücreye gelen ölüm sinyali ile DISC oluşumu, kaspaz-8 aktivasyonu gerçekleşir ancak oluşan kaspaz-8 miktarı programlı hücre ölümünün başlaması için yeterli olmaz. Bu tip hücrelerde programlı hücre ölümünün olması için mitokondriden sitokrom *c* salınması ve kaspaz-9 aktivitesi gerçekleşmesi gerekir (Legembre ve ark. 2005).

Programlı hücre ölümünün gerçekleştiği iç (mitokondri kontrollü) ve dış yolak (mitokondriden bağımsız), hücre ölümlerinde başlıca mekanizmaları oluşturur. Bu yollarda birçok biyokimyasal tepkime meydana gelir. Kaspaz enzimleri hücrel substratların kesilmesine ve hücrenin sindirimine sebep olur. (Peng ve ark. 2013).

## 1.2. Apoptozun Gelişim Biyolojisindeki Yeri

Gelişim biyolojisinde hücrelerin programlı ölümleri etkin rol oynar. Organ gelişiminin sağlıklı bir şekilde olabilmesi embriyonik gelişme sırasında gerçekleşen hücre ölümlerine bağlıdır. Yetişkin bir insanda yaklaşık  $10^{10}$  hücre programlı hücre ölümü ile her gün elenir. Bu da bir yıl içerisinde tüm vücut ağırlığına karşılık gelmektedir (Bageci 2007).

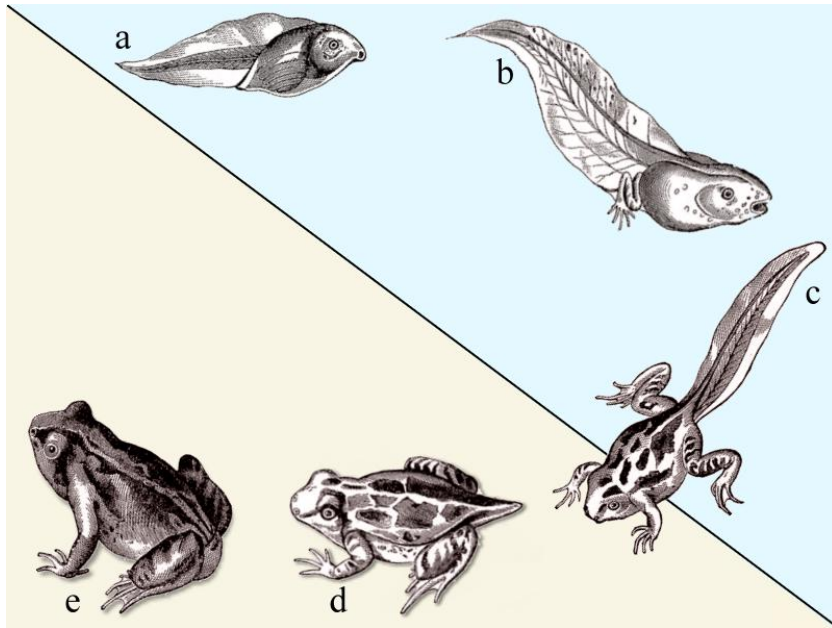
Canlı yapısında her hücrenin yaşam süresi de farklıdır. Örneğin, nötrofiller dokuda 4 gün, eritrositler 120 gün, beyin ve sinir hücreleri ortalama 50-100 yıl arasında yaşarlar. Bu rakamlar canlılığın gelişim sürecinde geçirdiği değişiklikler ve hastalıklara bağlı olarak farklılık gösterir. Organizmalarda sistemlerin gelişim döneminde sinir sistemi ve bağışıklık sistemine ait hücreler fazla üretilir. Gerek sinir gerekse bağışıklık sisteminde rol oynayan bazı yapılar programlı hücre ölümü sayesinde oluşmaktadır. Sinir sisteminde sinaptik bağlantıların oluşması ve bağışıklık sistemi hücrelerinin antijen özgüllüğünü kazanması bu yolla gerçekleşmektedir (Yıldırım ve ark. 2010).

Apoptozun işlevleri arasında;

1. Metamorfoza uğramış veya yaşlanmış ve bu nedenle fonksiyonlarını kaybetmiş hücrelerin ortadan kaldırılması,
2. Hormona bağımlı involüsyon (örneğin; prostat, endometriyum ve meme dokusu hücrelerinde),

3. Sürekli çoğalan hücre gruplarının azaltılması (örneğin; gastrointestinal sistem hücreleri, deri gibi),
4. İmmun hücrelerin seçimi (örneğin; sitokin deplesyonundan sonra B ve T lenfositlerin ve timusta otoreaktif hücrelerin ortadan kaldırılması) (Öktem ve ark. 2001) vardır.

Canlının özellikle embriyonik gelişmesi sırasında hücre ölümlerinin önemli bir yeri vardır. Gelişmekte olan fare embriyosunun pençesindeki parmakları apoptozla şekillenmektedir. Aynı şekilde kurbağaların geçirdiği metamorfoz sırasında iribaştan ergin kurbağaya dönüşürken kuyruğundaki hücreler apoptoza uğrarlar ve kurbağalar kuyruklarından ayrılırlar (Şekil 1.2).



**Şekil 1.1.** Kurbağa metamorfozu (Anonim 2015a)

Erişkin organizmalarda da bu süreç devam ederek hücre ölümü hücre bölünmesini dengeler. Eğer bu gerçekleşmezse organizmadaki dokular ya hücre bölünmesi ile büyür ya da programlı hücre ölümü ile küçülür. Örneğin, erişkin bir sıçan karaciğerinin bir kısmı alındığında karaciğer kendisini tamamlamak amacıyla hücre bölünmesini hızlandırır. Karaciğer normal boyutlarına ulaştığında ise apoptoz başlatılarak organın normal boyutlarda kalması sağlanarak hücre dengesi korunur (Alberts ve ark. 1983).

### 1.3. Apoptoz ve Nekroz Arasındaki Fark

Temel olarak organizmalarda yaşamları boyunca başlıca iki çeşit hücre ölümü görülmektedir. Bunlardan birisi nekroz, diğeri ise apoptozdur. Nekroz patolojik tipte olan bir hücre ölümüdür. Hücrede çeşitli dış etkenlerle gerçekleşen nekrotik hücre ölümünde; ATP miktarının azalması ile birlikte hücre zarının geçirgenliği ve homeostazı bozulur. Nekroza uğrayan hücrede; hücre zarının yapısında oluşan değişiklikler nedeniyle suyun hücre içerisine girmesine izin verilir, böylece hücre şişer. Bunun sonucunda hücre zarı patlar ve bütünlüğünü kaybeder, proteolitik enzimler içeren sitoplazma, hücreler arası boşluğa sızar. Hücrede oluşan nekroz ile dokuda da enflamasyon meydana gelir (Peng Z 2013). Apoptoz ise enflamasyon olmaksızın hücrelerin kendi kendilerini yok ettikleri, genlerle programlı bir şekilde düzenlenen organizmada homeostazı koruyan bir olaydır (Tomatır 2003).

Akut bir hasar alan hücre nekroza uğrar ve hücrenin çekirdeği şişer, organellerin bütünlüğünün bozulması sonucunda hücre şişerek patlar. Böylece hücre içerikleri çevreye dağılır ve çevresindeki hücrelere etki ederek onlara da zarar vermiş olur. Diğeri bir hücre ölümü şekli olan apoptozda ise hücre ölüm sinyalinin alındıktan sonra büzülür ve yoğunlaşır (King 2000). Apoptoza uğramış olan bir hücre artık morfolojik olarak değişmiştir. Hücrenin morfolojisindeki büzüşmenin nedeni,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  taşıyıcı sisteminin durması nedeniyle hücrenin içi ve dışı arasındaki sıvı hareketinin olmamasıdır. Bu durum apoptoza uğramış olan hücrenin makrofajlar ve diğeri komşu hücreler tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırır. Nekroz komşu hücrelere zarar verirken, apoptoz ise ölen hücrelerin organik bileşiklerinin onu sindiren hücrelerde yeniden kullanılmasını sağlar (Alberts ve ark. 1983).

#### **1.4. Apoptoz Sürecindeki Biyokimyasal Yolaklar**

Apoptoz yolaklarında rol oynayan 3 önemli grup molekül vardır. Bunlar:

- Bcl-2 ailesi proteinleri
- Kaspazlar
- Apoptotik proteaz aktivasyon faktörü-1 (Apaf-1) ve sitokrom *c* (sit *c*).

##### **1.4.1. Bcl-2 ailesi proteinleri**

Bcl-2 ailesinden olan proteinler hücre ölümünün kontrol aşamasında rol oynarlar. B-hücreleri lenfomasında buldukları için bu adı almışlardır. Bcl-2 molekülü hücrede bulunur ve apoptozda görülen hücre kondensasyonu ve hücredeki hacim azalmasını engeller. Bu

proteinlerin bazıları apoptozu tetiklerken (proapoptotik olanlar), bazıları ise engellemektedir (antiapoptotik olanlar) (Caho 1998).

Bcl-2 ailesinden olan proteinler apoptoz sırasında birçok görev yapmaktadır.

1. Antiapoptotik olanlar proapoptotik üyelere bağlanarak onları inhibe ederler.
2. Mitokondri zarındaki  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Na^+$  iyonlarının akışını düzenler.
3. Apoptoz için önemli bir molekül olan sit *c*'nin salınmasını sağlarlar (Hengartner 2000).

#### **1.4.2. Kaspazlar**

Kaspaz enzimleri apoptozun gerçekleşmesinde önemli bir role sahiptirler. Kaspazlar yapısal olarak sistein proteazdırlar. Kaspaz kelimesinin İngilizce kullanımının köküne bakılacak olursa, “caspase”; sistein-bağımlı aspartik asit-spesifik proteazdır (C: sistein, Asp: aspartik asit, -ase: enzim eki ) (Bagci 2007).

Kaspazlar hücrenin sağlıklı fizyolojik durumunda hücre içerisinde inaktif olarak bulunurlar. Kaspazların aktif olmayan formlarına prokaspaz adı verilir. Kaspaz enzimlerinin aktif merkezinde sistein amino asidi bulunur ve hedefledikleri proteinleri aspartik asit birimlerinden keserler. Hücre içerisinde inaktif yani prokaspaz olarak sentezlenirler. Hücreye gelen apoptoz sinyali ile inaktif prokaspaz enzimleri diğer kaspazlar tarafından aspartik asit birimlerinden kesililerek aktif hale dönüşmüş olurlar (Bagci 2007).

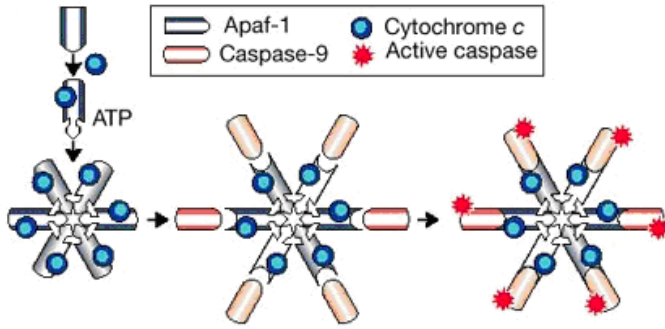
Apoptozda rol alan kaspazlar, başlatıcı ve efektör kaspaz olmak üzere iki çeşittir. Kaspaz-2, kaspaz-8, kaspaz-10 başlatıcı kaspaz iken, kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 efektör kaspazdır.

Başlatıcı sinyal adaptör proteinleri aktive eder ve adaptör proteinlerde başlatıcı kaspazların bir araya gelmelerini sağlar. Kümeleşmiş olan başlatıcı kaspazlar birbirini aktif bölgelerinden keserek aktif kaspaz haline getirirler. Efektör kaspazlar ise başlatıcı kaspazlar tarafından aktive edilirler. Kaspaz enzimi için optimum kesme bölgesi belirlenmiştir. Bu bölge aspartik asit kesme noktasının N-terminalinde bulunan 4 amino asitlik bir bölgedir (Yıldırım ve ark. 2010).

Apoptoz sinyali alan bir hücrede öncelikle kaspazlar aktive olur. Aktif hale gelen kaspazların bazıları hücrede lamin proteinlerini parçalarken, bazıları hücre iskeletindeki proteinlerini parçalar. Başka bir kaspaz DNaz enzimi ile onu inhibe eden proteinlere bağlanıp DNaz'ın serbest kalmasını sağlar ve serbest forma dönüşen DNaz enzimi çekirdek DNA'sını parçalamaya başlar.

Kaspaz aktivasyonu 3 temel basamakla gerçekleşir: (Şekil 1.1.)

1. Başlatıcı bir kaspaz ile proteolitik kesim sonucu kaspazların aktive olması
2. Yakın indükleme
3. Holoenzim oluşumu



Şekil 1.2. Kaspaz aktivasyon mekanizması (Hengartner 2000)

Holoenzim oluşumu mitokondriden salınan sit c, kaspaz-9 ve Apaf-1'in ATP aracılığı ile kompleks oluşturması sonucunda apoptozomu meydana getirmesidir (Yıldırım ve ark. 2010).

Kaspaz zincirinde görev alan enzimler bir kez aktive olduktan sonra geri dönüşümsüz olarak görevlerini yerine getirirler ve buldukları hücreyi ölüme sürüklerler. Bu sebepten dolayı kaspazların aktiviteleri hücrelerde sıkı biçimde kontrol altında tutulur.

Apoptozun düzenlenmesinde ve kontrol edilmesinde rol oynayan hücre içi proteinler de vardır. Bunlar apoptoz inhibitörleridir (IAP).

Bu proteinler apoptozu iki şekilde inhibe ederler:

1. Prokaspazlara bağlanarak aktivasyonlarını önlerler.



2. Aktif haldeki kaspazlara bağlanarak reaksiyonları katalize etmelerini engellerler (Yıldırım ve ark. 2010).

Tip II hücrelerde, programlı hücre ölümün gerçekleşmesine sebep olan ölüm sinyali geldiğinde mitokondri apoptoz sürecine dahil olur (Barnhart 2003). Mitokondride oluşan biyokimyasal tepkimeler ile aktive olan biyomoleküller, çekirdek zarının erimesi, DNA fragmentasyonu, kromatin kondensasyonu ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi morfolojik değişimlere sebep olurlar (Budihardjo ve ark. 1999).

## 2. MİTOKONDRİNİN APOPTOZDAKİ ROLÜ

### 2.1. Mitokondrinin Yapısı ve Kısımları

Hücrede önemli bir organel olan mitokondri ilk olarak 1894 yılında Altmann tarafından tanımlanmıştır (Altmann 1894). Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde bu organelin granüller ve iplikler şeklinde olduğu görülmüştür. Benda bu organeli 1897 yılında mitokondri adını vermiştir. Yunancada; *mitos*: iplik, *chondrion*: granül anlamına gelmektedir. (Karol 2000).

Mitokondri, hücrede silindirik şekle sahip olan çift zarlı organellerden birisidir. Ortadan kesit alınmış gibi bakılacak olursa, çok sayıda kıvrımların bulunduğu iç ve dış zarın bazı yerlerde temas halinde olduğu görülmektedir (Frey 2000). Mitokondri zarının içine doğru katlanması sonucunda kıvrımlar oluşur ve bunlar krista adını almaktadır. Mitokondri iç zarını oluşturan krista, bitişik olan periferik iç zar ile sınırlandırılmıştır. Kristanın belirgin farklı şekilleri vardır. Bazı organizmalarda ve hücre tiplerinde borulu olduğu bilinmektedir. Krista kavisli silindirlere, düz veya prizmatik şekillerden oluşabilir (Sukhorukov 2009).

Genel anlamda bakılacak olursa mitokondrinin boyutu 0,5-10 mikron civarındadır. Hücrenin enerji ihtiyacına göre sahip olduğu mitokondri sayısı yaklaşık olarak 1-1000 arasında değişmektedir (Anonim 2016b).

Mitokondriler genel olarak hücre sitoplazmasında düzgün bir şekilde dağılmış durumdadırlar. Mitokondrilerin büyüklükleri ve sayıları buldukları hücrenin tipine, işlevine ve fizyolojik durumuna göre değişiklik göstermektedir. Tek bir hücredeki mitokondri sayısı hücrenin enerji ihtiyacına göre değişir. Örneğin; fare karaciğer dokusunun hücrelerinde 1.000-1.600 kadar mitokondri bulunduğu hesaplanmıştır. Bazı oositlerde 300.000, amfibi yumurtalarında 100.000 kadar mitokondri bulunmaktadır. Bir alg olan *Micromonas*'ta ise sadece bir tane mitokondri bulunur. Mitokondrilerin bazı görevlerini kloroplastların da üstlenmesi sebebiyle, yeşil bitkilerin hücrelerinde daha az mitokondri olduğu görülmüştür.

Kanserli hücrelerde ise anaerobik glikolizin artmış olmasından dolayı normal hücrelere göre daha az sayıda mitokondri bulunmaktadır (Karol 2000).

## **2.2. Mitokondri Kontrollü Apoptozda Gerçekleşen Olaylar**

Mitokondri, programlı hücre ölümünün kontrol edilmesinde önemli rol almaktadır. Hücrede apoptoz mitokondriye bağlı olarak iç ve dış yolak ile olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Hücreye apoptozu başlatıcı sinyal gelmesi ile mitokondri dışında meydana gelen çeşitli kaspaz aktiviteleri dış yolağı oluştururken, mitokondride gerçekleşen biyokimyasal tepkimeler ise hücrenin ölüm sürecine öncülük eden moleküllerin ortaya çıkması iç yolakta gerçekleşen olaylardır (Scorrano 2002).

### **2.2.1. Mitokondri Kontrollü Apoptozda Dış Yolakta Meydana Gelen Olaylar**

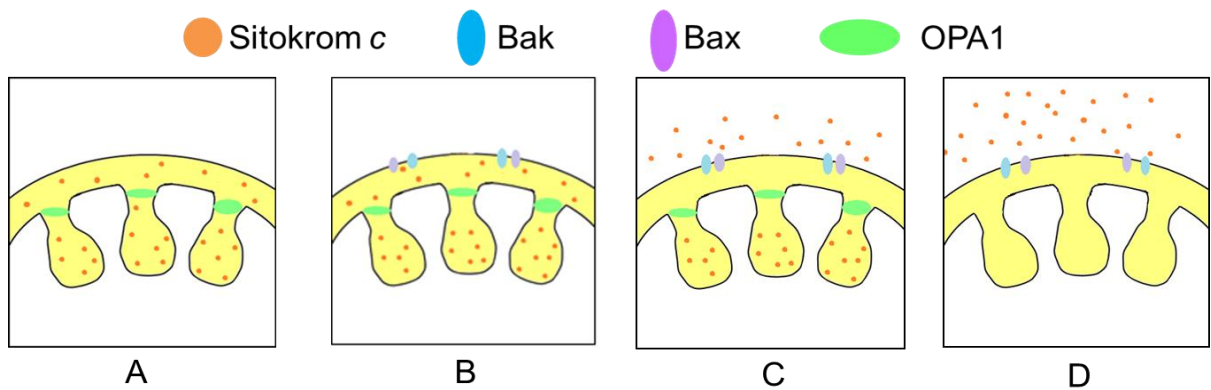
Mitokondri kontrollü apoptozda dış yolakta meydana gelen olaylar programlı hücre ölümü gerçekleşecek olan hücreye ölüm sinyalinin gelmesi ile başlar. Hücreye gelen dış sinyaller ile ölümü indükleyen ölüm almaçlarına Fas ligand (FasL) bağlanır. Hücrede adaptör protein görevine sahip olan FADD (ölüm alanı ile Fas bağlantılı protein) molekülü ile apoptozu başlatıcı olan prokaspaz-8 hücre zarında oluşan Fas/FasL molekülü ile bağlanır. Prokaspaz-8 enzimleri birbirlerini aktif bölgelerinden keser ve aktif haldeki kaspaz-8'e dönüştürür. Kaspaz ailesinin başlatıcı kaspazlarından olan kaspaz-8 ve kaspaz-10 aracılığı ile diğer kaspaz enzimleri de aktive edilir (Bagci 2007).

### **2.2.2. Mitokondri Kontrollü Apoptozda İç Yolakta Meydana Gelen Olaylar**

Mitokondri ise apoptozun gerçekleşmesine iç yolakta meydana gelen tepkimeler ile katkıda bulunmaktadır. Dış mitokondri zarındaki antiapoptotik Bcl-2 ve Bcl-XL ailesine ait olan proteinler hücrenin yaşamasını teşvik ederken, bu protein grubunun proapoptotik üyeleri olan Bcl-2-ilişkili ölüm etkinleştirici (Bad), Bcl-2-ilişkili X protein (Bax), Bcl-2 türevi antagonist öldürücü (Bak), BH3 etkileşimli ölüm agonisti (Bid) ve Bcl-2/adenovirüs E1B 19 kDa protein ile protein 3 etkileşim (BNIP3) molekülleri ise aksine hücre ölümüne öncülük ederler. Bu proteinler normalde sitoplazmada aktif olmayan halde bulunurlar. Hücreye gelen proapoptotik sinyaller bu proteinleri mitokondriye yönlendirir (Bagci ve ark. 2006).

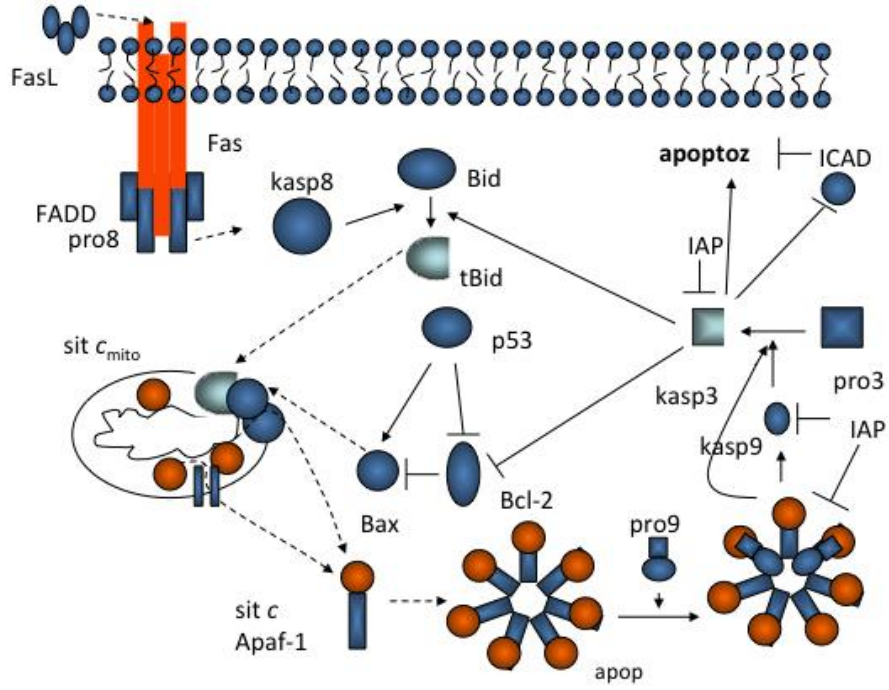
Mitokondri kontrollü apoptoz, hücreye dışarıdan gelen veya hücre içinde meydana gelen DNA hasarı sonucu oluşan uyarılara karşı hücrede aktif olarak rol alan bir yoldur. Hücrenin ölüm sinyali alması sonucunda aktif hale gelen kaspaz-8 ile sitoplazmadaki Bid proteini mitokondri dış zarına bağlanır. Mitokondri zarı üzerinde kaspaz-8 Bid molekülünü keserek tBid haline dönüştür ve aktif hale getirmiş olur. Bax proteini sitoplazmada (inaktif halde) ve mitokondri dış zarında (aktif halde) bulunur. Bak ise mitokondri dış zarında bulunan bir proteindir. Bax ya da Bad moleküllerinin Bcl veya Bcl-XL molekülleri ile heterodimer oluşturur ve bu moleküllerin koruyucu etkilerini ortadan kaldırır. Bax ve Bak proteinleri mitokondri zarında oligomerize olarak zar potansiyelinin kaybolmasını sağlayarak zarı geçirgen hale getirir. Böylece zarı por oluşumu meydana gelir (Ardjomande ve Martinou 2005).

Mitokondri dış zarında oluşan bu pordan sitokrom *c* ve AIF (apoptozu uyaran faktör) salınması gerçekleştirilir (Şekil 2.1). Mitokondriden hücre sitoplazmasına çıkmış olan sitokrom *c* Apaf-1 ve prokaspaz-9 ile etkileşerek apoptozu meydana getirir. Apoptozom sayesinde aktive olan kaspaz-9 kaspaz zincirini başlatmış olur. Kaspaz-9, prokaspaz-3 ü aktif hale getirir ve kaspaz-3 meydana gelmiş olur. Aktif hale gelmiş olan kaspaz-3 hücrede apoptozu başlatır. Aynı zamanda kaspaz-3 hem Bcl-2 molekülünü inhibe eder hem de Bid proteinini tBid haline getirir. Böylece kaspaz zinciri geri besleme ile döngü haline gelmiş olur (Tyurin 2007)(Şekil 2.2).



**Şekil 2.1.** Mitokondri kontrollü apoptozda sitokrom *c*'nin mitokondri zarından salınması. (A) Apoptoz olmayan hücre mitokondrisinde sit *c* ve OPA1'in konumlanması (B) Apoptoz sinyali alan hücredeki mitokondride por oluşumu için Bak ve Bax moleküllerinin bağlanması (C) Mitokondri dış zarına bağlanan Bax ve Bak moleküllerinin oluşturduğu pordan dış ve iç zar arasında bulunan sit *c*'nin salınması (D) Kristaların dış zara yakın bölgesinde bulunan

OPA1 molekölünün ortadan kaldırılması ile krista içerisindeki sitokrom *c* moleküllerinin mitokondriden salınması.



Şekil 2.2. Mitokondri kontrollü apoptozun şematik gösterimi (Bagci ve ark. 2006)

### 3. KARDİYOLİPİN VE SİTOKROM C'NİN YAPISI

#### 3.1. Kardiyolipin

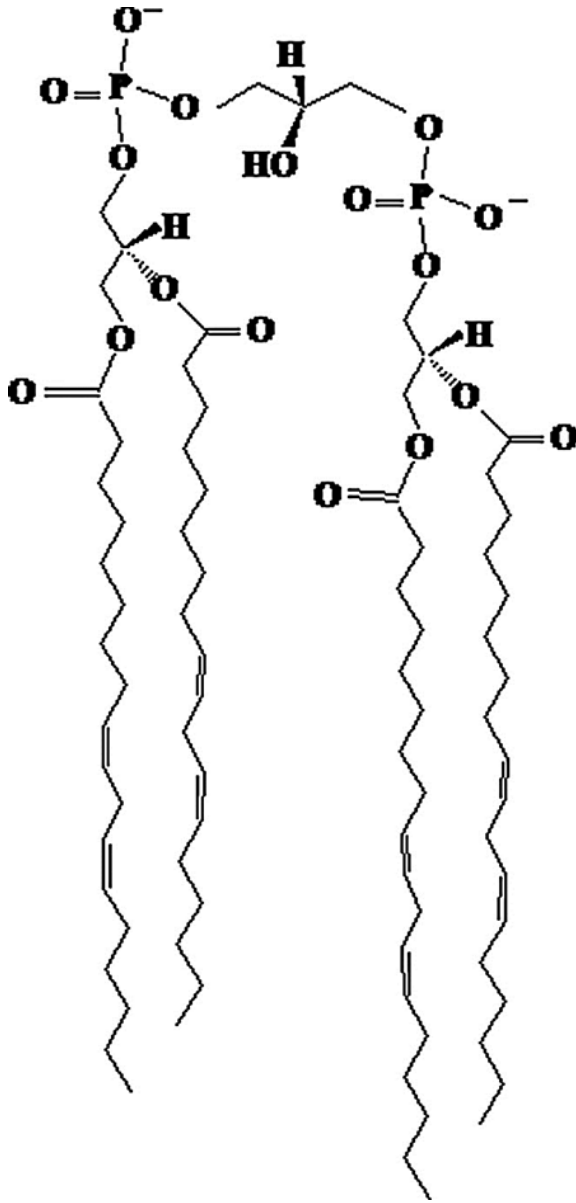
CL 3,5 milyar yıl önce hücrelerin oluşumundan itibaren prokaryot ve ökaryot canlıların bileşeni olan fosfolipittir. Bu yapıya sahip olan canlılara örnek olarak bakteri zarı ve ökaryot hücrelerde ise mitokondri iç zarı örnek gösterilebilir (Schlame 2008).

Kardiyolipin, iki molekül fosfatidik asitin fosfat gruplarının bir gliserol molekülü ile esterleşmesi sonucunda oluşur. Linoleik asit bakımından zengindir ve yağ açıl zincir bileşiminden oluşur (Şekil 3.1). Fosfolipit yapılı olan bu molekül ökaryot canlılarda mitokondri de ve prokaryot canlılardan ise bakterilerde plazma zarında bulunur (Gözükara 1997).

İki fosfotidilgliserol dimerik parça ve gliserol iskelet (fosfat grup ve dört açıl zincir) kardiyolipinin kimyasal yapısını meydana getirir. Kardiyolipin simetrik yapısal gösteriminde doymuş yağ asitleri olan tetralinoleoil-CL ve tetraoleil-CL fosfotidil parçalardan oluşur (Aguayo 2012). İki tane kiral merkezi vardır ve merkezi karbonlarda gliserol köprü bulunur (Kagan 2015).

Kardiyolipin biyosentezi farklı yollarda olabilir. Bakterilerde fosfotidilgliserol (PG), ökaryotlarda PG ve sistidin difosfat diaçilgliserol (CDP-DAG). Kardiyolipin mitokondri iç zarının iç ve dış yaprakçıklarında bulunur. İç yaprakçığında bulunma oranı dış yaprakçıktakinden daha fazladır. Normal fizyolojik durumda kardiyolipinin iç ve dış yaprakçıklarda bulunma oranı 60/40' tır (Kagan 2014).

Kardiyolipin mitokondri iç zarında bulunur ve organel içerisinde meydana gelen biyosentez olaylarının gerçekleşmesinde rol oynayan bir fosfolipittir (Antunes 1996). Kardiyolipin hayvan hücrelerinde apoptozun meydana gelmesi için ortaya çıkan ve çeşitli ölümlere sebep olan proteinler ve sitokrom c ile etkileşimindedir. Kardiyolipin kalp, iskelet kası, karaciğer ve böbrek gibi memeli dokularında bulunur. Mitokondrinin dış zarında %4-5 oranında kardiyolipin bulunur (Tyurin 2015).

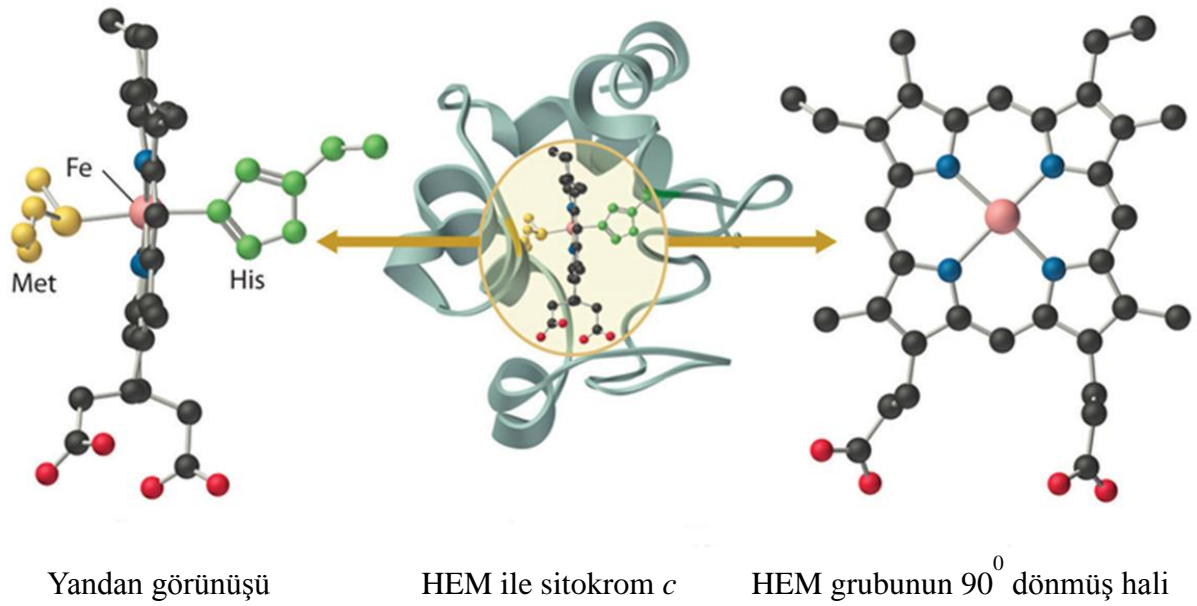


Şekil 3.1. Kardiopolipinin yapısal gösterimi (Paradies 2014)

### 3.2. Sitokrom *c*

Sitokrom *c*, mitokondride ETS’de ve apoptozun iç yolağında rol alan bir proteindir. Sitokrom *c* (sit *c*) yapısında bulunan hem grubu iki sisteinin yan zincirine kovalent bağ ile bağlanmışlardır. Molekül ağırlığı 13 kDa’dır (Miyamoto 2012).

Sitokrom *c*, apoptoz sırasında sitoplazmaya salındığı esnada Apaf-1’e bağlanarak apoptozom oluşumunu sağlar. Prokaspaz-9 apoptozoma bağlanarak aktif hale gelerek kaspaz-9 haline dönüşür. Sitoplazma içinde aktivite gösteren kaspaz-9, prokaspaz-3 enzimini aktif hale getirerek kaspaz-3’e dönüştürür. Böylece apoptozun başlaması sağlanmış olur. Hücrede sitokrom *c* eksikliği meydana geldiğinde metabolik faaliyetlerde azalma görülür ve stres sinyallerinin oluşması ile apoptoz yoluyla olmayan hücre ölümleri gerçekleşir (Gillick 2008).



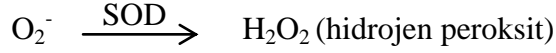
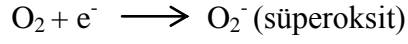
Şekil 3.2. Sitokrom *c* ve HEM grubunun yapısal gösterimi (Anonim 2015)



### 3.3. Sitokrom *c* ve Kardiyolipin İlişkisi

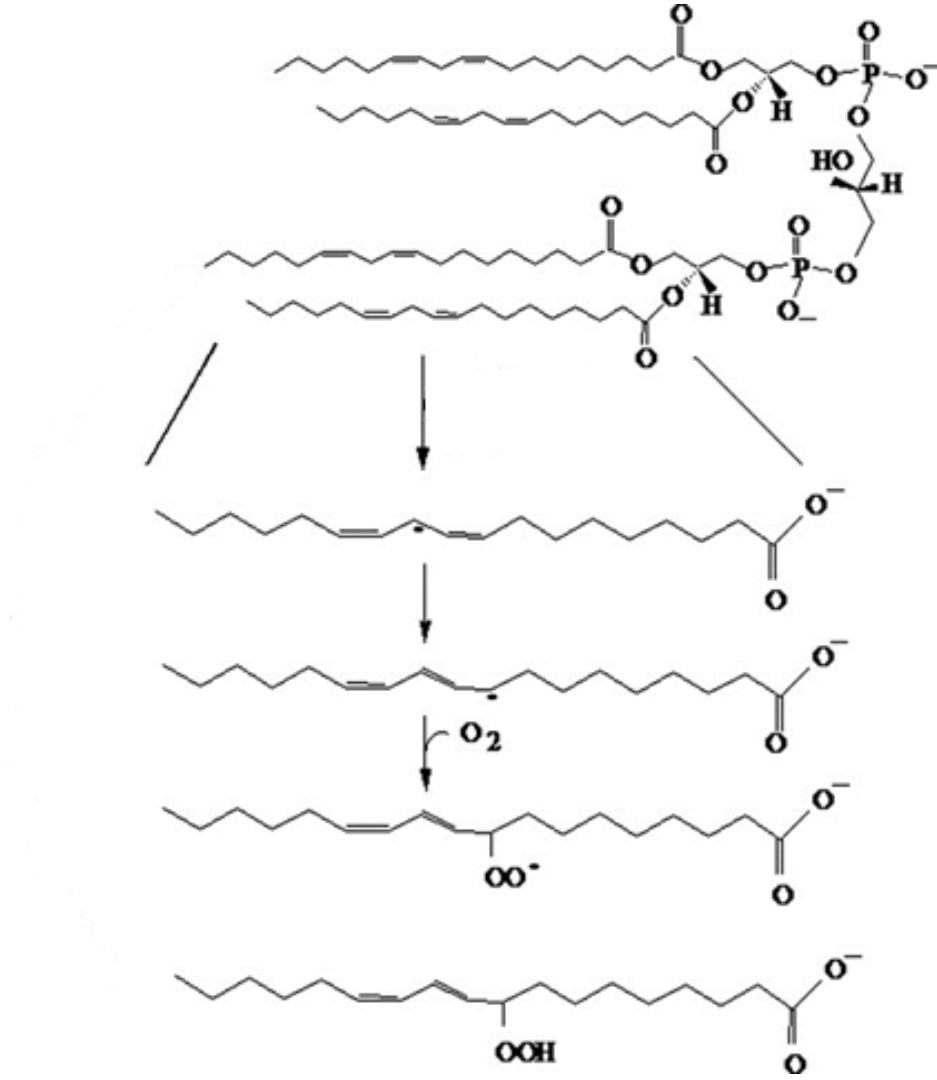
Sitokrom *c* hücrede apoptozun gerçekleşmesinde kilit rolü üstlenir. Elektron taşıma sisteminden ayrılan sit *c* kardiyolipin ile etkileşime uğrar (Belikova 2009).

ETS'den kopan elektronlar oksijen bileşimini süperoksit haline dönüştürür. Oluşan süperoksidin, süperoksit dismutaz (SOD) ile etkileşime girmesiyle hidrojen peroksit meydana gelir (Kagan 2009).



Kardiyolipin-sitokrom *c* kompleksi ile  $\text{H}_2\text{O}_2$  tepkimeye girdiğinde kardiyolipin perokside olur ve sit *c* ile olan etkileşimi ortadan kalkar (Gupte 1984). Krista içerisinde serbest kalan sit *c* hücreye gelen apoptoz sinyalleri sonucunda dış zarda oluşan pordan geçerek mitokondriden salınmış olur (Paradies ve ark. 2014).

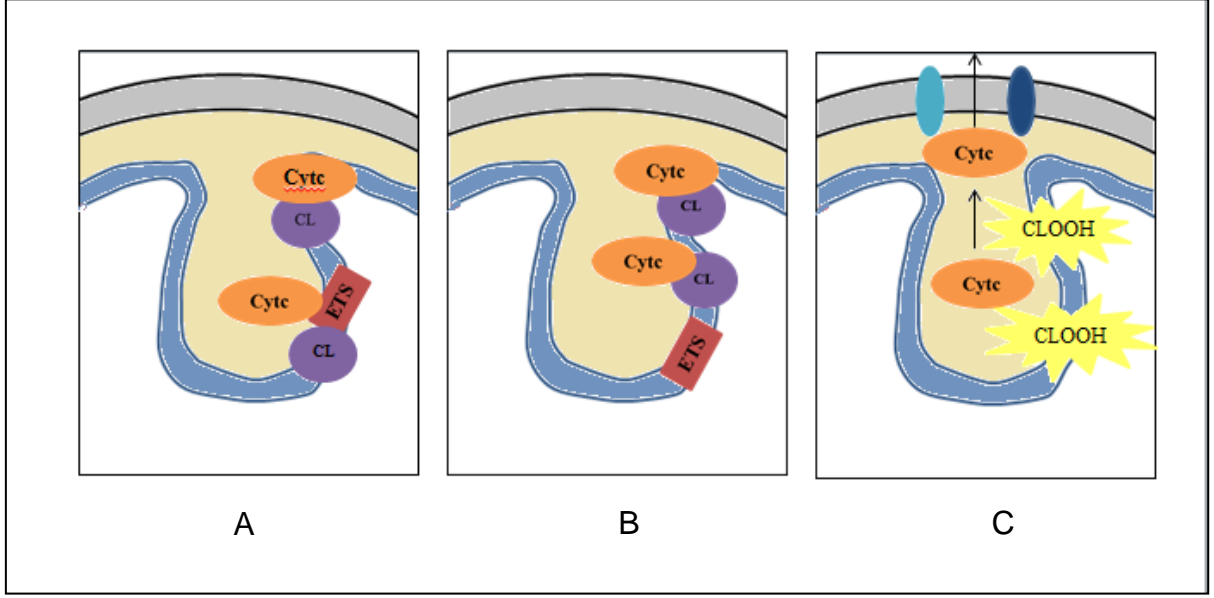
Sitokrom *c*/kardiyolipin peroksidaz ve CL peroksidasyonu mitokondri hedef inhibitörleri ile antiapoptotik etkiler ilaç buluşuna yönelik tasarımlar da mevcuttur (Kagan 2009).



Şekil 3.3. Kardiyolipinin perokside olması (Paradies 2014)

Kardiyolipin ile sit  $c'$  nin kompleks oluşturması ile başlayan ve kardiyolipinin perokside olarak sit  $c'$  nin kardiyolipinden ayrılması ile sona eren tepkimeler zinciri:

- 1)  $CL + \text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{3+} + \text{Tyr}] \rightarrow \text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{3+} + \text{Tyr}]$
- 2)  $\text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{3+} + \text{Tyr}] + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{5+}=\text{O} + \text{Tyr}] + \text{H}_2\text{O}$
- 3)  $\text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{5+}=\text{O} + \text{Tyr}] \rightarrow \text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{4+}=\text{O} + \text{Tyr}\cdot]$
- 4)  $\text{CL}/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{4+}=\text{O} + \text{Tyr}\cdot] \rightarrow \text{CL}\cdot / \text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{4+}=\text{O} + \text{Tyr}]$
- 5)  $\text{CL}\cdot/\text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{4+}=\text{O} + \text{Tyr}] + \text{O}_2 \rightarrow \text{CL-OO}\cdot + \text{Cyt}c\text{-}[\text{Fe}^{4+}=\text{O} + \text{Tyr}]$  (Hütteman ve ark. 2011)



**Şekil 3.4.** Kardiyolipin ile sit *c* arasındaki etkileşim (A) Hücrenin fizyolojik durumu. (B) Apoptotik sinyal sonucunda ETS'den sit *c*'nin ayrılması ve kardiyolipin ile etkileşmesi (C) Kardiyolipinin perokside olması ve sit *c*'nin serbest kalarak, Bak ve Bax'tan oluşan pordan dışarıya salınması.

## 4. YÖNTEM

Hücrede normal fizyolojik durumda da, apoptoz durumunda da birçok biyokimyasal değişim meydana gelir. Hücrede gerçekleşen bu olaylar bir dizi tepkime, etkileşim ve adımlardan oluşur. Bunların açıklanması için tepkimeler matematiksel modele dönüştürülür. Hücrenin fizyolojik durumu ile apoptoz durumu esnasında geçirdiği değişim kimyasal tepkimeler listesi halinde yazılmış ve diferansiyel denklemlere çevrilmişlerdir.

Matematikte, fonksiyon veya fonksiyonların, bir veya birden çok değişkene göre türevlerini ilişkilendiren denklemlerdir. Fizik, kimya, mühendislik, biyoloji ve ekonomi alanlarında matematiksel modeller genellikle diferansiyel denklemler kullanılarak ifade edilir.

Bu çalışmada mitokondride gerçekleşen biyokimyasal tepkimeler diferansiyel denklemlere çevrilmiştir. Bunu yaparken tepkimeye giren ve oluşan maddeler ile tepkime hızı gereklidir. Örnek verilecek olursa;

A ve B maddesi  $\mu$  hızı ile tepkimeye girerek ve 3 tane A maddesinin oluştuğu bir kimyasal tepkime gerçekleşmiş ise, bunu diferansiyel denkleme çevirmek için A maddesinin ve B maddesinin derişimlerine göre türevleri alınır. A maddesi 2 molekül arttığı için oluşan madde 2 katına çıkarken, ürün olarak oluşan maddede B molekülü olmadığı için  $-$  ile gösterilir.

$A + B \rightarrow 3A$  ( $\mu$  hızı ile tepkime gerçekleşmektedir)

$$\frac{d[A]}{dt} = 2\mu[A][B] \quad \frac{d[B]}{dt} = -\mu[A][B]$$

### 4.1. XPPAUT (X-Windows Phase Plane Plus Auto) Programlama Dili

Bu programlama dili ile diferansiyel denklemler, fark denklemleri, fonksiyonel denklemler, sınır değer problemleri ve stokastik denklemler çözümlenebilir. XPP sayesinde çözümlenebilen diferansiyel denklem çeşitleri 590'ı bulmaktadır. Programın çalıştırılması için yazılan kodlar çok sayıda alitmadan oluşur (Anonim 2016).

Bu çalışmada kullanılan tepkimeler diferansiyel denklemlere dönüştürülmüştür. XPP ile bu denklemlerin çözümü sağlanmıştır. Program için kodlar oluşturulmuş ve bunlar üzerinde moleküllerin sayıları zaman içinde takip edilerek hücrenin apoptoz durumunda olup olmadığı gözlemlenmiştir (Anonim 2016a).

## 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu kısımda ilk olarak derlenen tepkimeler verilmektedir. İkinci kısımda ise bu tepkimelerin simülasyonu ile mitokondride por oluşumu gözlenmiştir.

Tepkimeler krista ve mitokondrinin iç-dış zarlarında meydana gelmektedir. Hücreye gelen ölüm sinyali sonucunda mitokondrinin kısımlarından olan krista ve mitokondri zarlarında bir takım biyokimyasal değişimler görülür. Bu değişimler programlı bir şekilde gerçekleşir ve sonuçta hücrenin ölümü gerçekleşmiş olur.

### 5.1. Mitokondri Kontrollü Apoptoz Modeli için Derlenen Tepkimeler

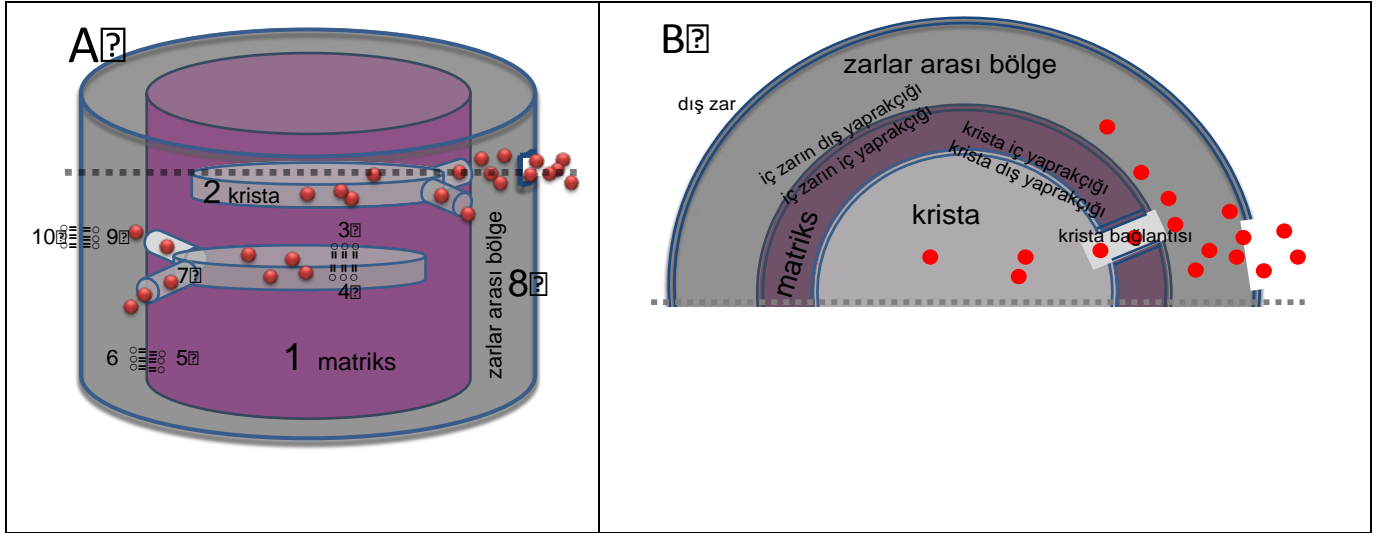
Kardiyolipinin oluşması ve yaprakçıklara dağılımı:

Mitokondri matriksinde sentezlenen kardiyolipin, krista ve iç mitokondri zarının iç ve dış yaprakçıklarda konumlanır. Fosfolipit yapıya sahip olan mitokondri iç zarı ve krista zarında kardiyolipin iç ve dış yaprakçıklar arasında yer değiştirebilme özelliğine sahiptir. Kardiyolipin mitokondri matriksinde üretilir ve zarlara dağılır. Krista zarının iç yaprakçığında matriks ile temas eden kısım dizinde cr-il ile sembolize edilirken, krista zarının dış yaprakçığı ise cr-ol olarak kısaltılmıştır. İç mitokondri zarının iç yaprakçığı (matriks ile temas eden kısım) im-il olarak sembolize edilirken, mitokondri iç zarının dış yaprakçığı im-ol olarak gösterilir. Reaksiyonlarda gösterilen cr ise kristanın kısaltılmasıdır. Modeldeki tepkimelerin gerçekleştiği mitokondri bölgeleri Şekil 5.1’de şematik olarak gösterilmiştir.

Kardiyolipinin oluşumu ve krista ile iç zarın iç yaprakçığına yerleşme tepkimesi aşağıda gösterilmiştir. Bir sonraki tepkime (T-2) ise kardiyolipinin fosfolipit olması sebebiyle iç ve dış yaprakçıklar arasında geçiş yapmasıdır (flip-flop).



Apoptoz başladığında steroid reseptörü koaktivatör-3 (SCR-3)’ün aktivasyonu nedeniyle yaprakçıklar arasındaki geçiş hızları (T-2) birbirine eşit olur.



**Şekil 5.1.** Modeldeki moleküllerin bulunduğu mitokondri bölgelerinin şematik gösterimi. Kırmızı noktalar sitokrom *c* molekülleridir. (A) Ön görünüş (B) Üst görünüş. 1:matriks, 2:krista, 3:krista iç yaprakçığı, 4:krista dış yaprakçığı, 5:mitokondri iç zarının iç yaprakçığı, 6:mitokondri iç zarının dış yaprakçığı, 7:krista bağlantıları, 8:zarlar arası bölge, 9:mitokondri dış zarının iç yaprakçığı, 10:mitokondri dış zarının dış yaprakçığı

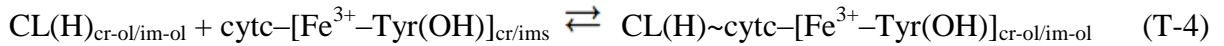
Kardiyolipin yıkımı:

Kardiyolipinin birinciden tepkime ile yıkıldığı farz edilir.



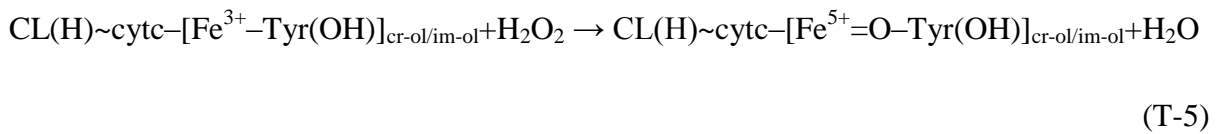
Kardiyolipin ile sitokrom *c*'nin bağlanması:

Mitokondrinin krista ve iç zarının dış yaprakçıklarında bulunan kardiyolipin ile krista ve zarlar arası bölgede serbest halde bulunan sit *c*'nin bağlanma tepkimesi aşağıda gösterilmiştir.

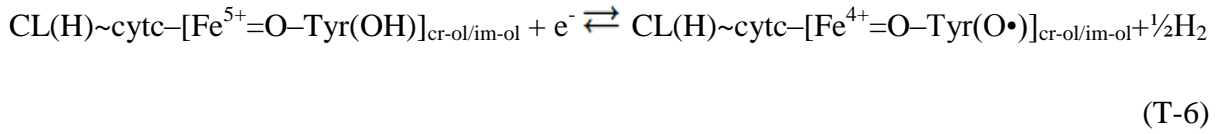


Sitokrom *c*'nin krista ve zarlar arası boşlukta peroksidasyon döngüsü:

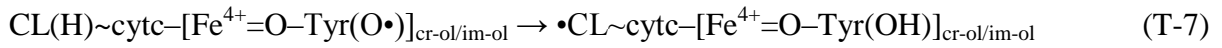
Bir peroksidasyon döngüsünde iki radikal formda perokside olmuş kardiyolipin molekülü oluşur (Bkz. T-8 ve T-10/11) Bu döngüye ait tepkimeler aşağıda listelenmiştir.



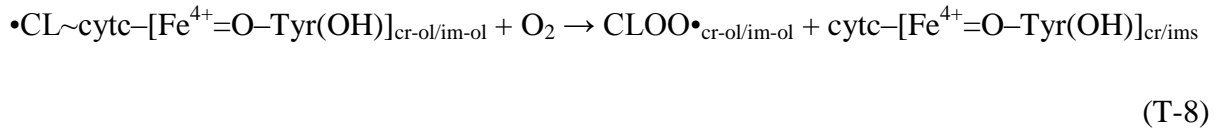
Beşinci tepkimedeyte sit *c*'nin sahip olduğu hem grubu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile okside olur. (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hücrenin apoptoz durumunda yüksek miktarda bulunur).



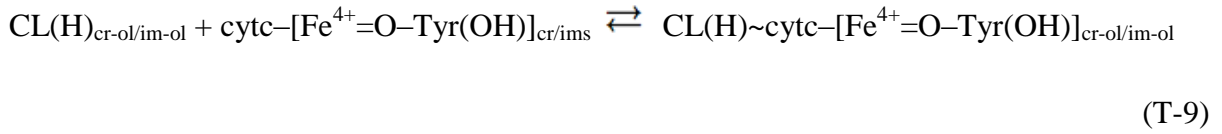
Altıncı tepkimedeyte sit *c* molekülünde bulunan tirozin rezidüsündeki oksijen atomu radikale dönüşür.



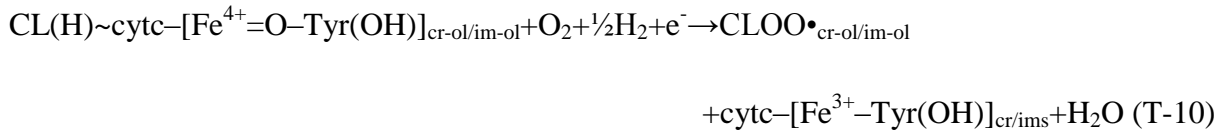
Yedinci tepkimedeyte kardiyolipin radikal forma kavuşur.



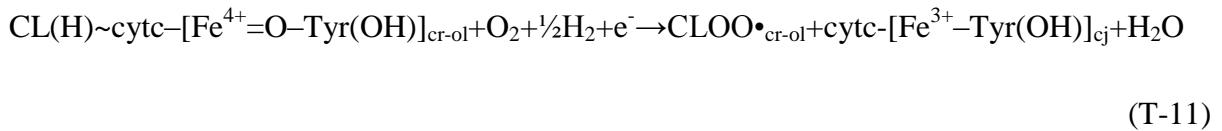
Sekizinci tepkimedeyte kardiyolipin peroksidede olur.



Dokuzuncu tepkimedeyte krista ve zarlar arası boşlukta bulunan sitokrom *c*, kristanın dış yaprakçığında ve mitokondri iç zarının dış yaprakçığında bulunan kardiyolipin ile bağlanır.

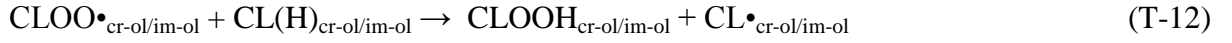


Onuncu tepkimedeyte sitokrom *c* bu peroksidasyon döngüsünde yeniden üretilir.



On birinci tepkimedeyte sit *c* moleküllerinden bir bölümü önceki tepkimeye alternatif olarak zardan krista bağlantısına yönelir.

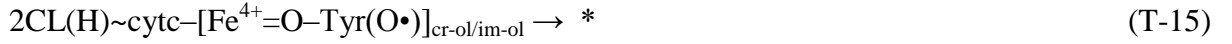
Kardiyolipinin radikal olarak çoğalma tepkimeleri:



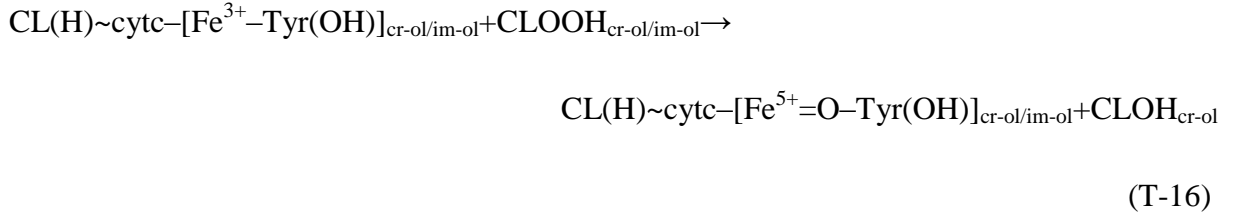
Perokside olmuş kardiyolipinin radikallerinin yıkım tepkimesi:



Sitokrom c'nin yıkım tepkimesi:



Perokside olmuş kardiyolipinin indirgenme tepkimesi:



On altıncı tepkime önemlidir çünkü  $\text{H}_2\text{O}_2$  tükendiği zaman peroksidasyon döngüsü beslenir. Burada anahtar role sahip olan reaksiyon pozitif geri besleme mekanizmasında üretilen CLOOH molekülleridir.

Krista bağlantısının değişimi ile por oluşumu:



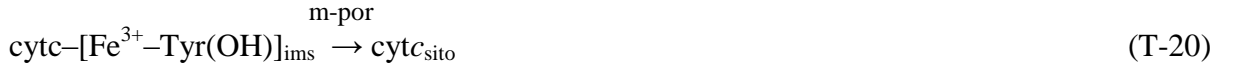
Krista bağlantısına doğru yer değiştiren CLOOH molekülleri girer krista bağlantısını değişime uğratarak por oluşumuna yol açar (OPA1 proteini krista bağlantılarının değişiminde etkilidir ancak modelde ilgili tepkimeye yer verilmemiştir).

Sitokrom c'nin krista bağlantısının pora dönüşmesi ile pordan geçerek membranlar arasındaki bölgeye salınması:



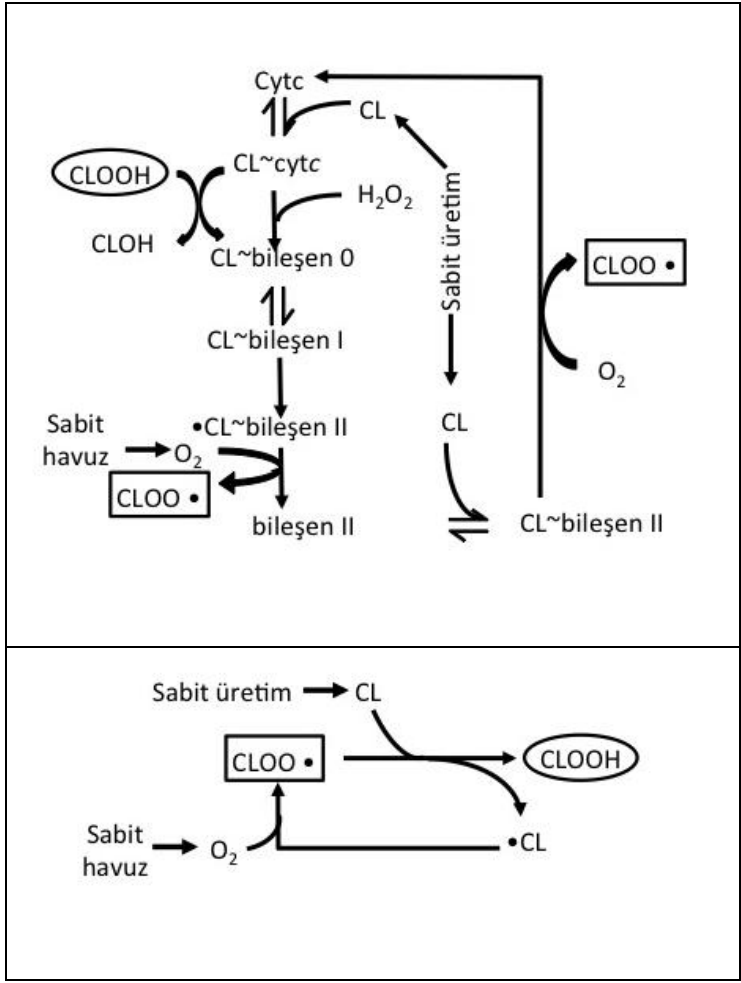


Zarlar arasındaki bölgede bulunan sit *c* moleküllerinin Bax proteininin mitokondri dış zarına yerleşmesi ile oluşan pordan sitoplazmaya salınması (Şekil 5.1):



Bu tepkime hız sabitinin değeri sitoplazmadan apoptoz sinyallerinin gelip gelmemesine bağlı olarak ya sıfırdan büyük bir değerdir (por oluşumu), ya da sıfırdır (porun oluşmaması). Bax proteini por oluşumunda etkilidir ancak modelde ilgili tepkimelere yer verilmemiştir.

CLOOH molekülünün oluşumu ile sonuçlanan tepkimeler Şekil 5.2’de şematik olarak gösterilmiştir. Şemadaki bu moleküllerden sitokrom *c*, doğal halinde ve değişik şekillerde bileşik 0, bileşik I ve bileşik II yapısında bulunur. Kardiyolipin ise radikal, peroksil radikal ve peroksidede olmuş halde bulunur. Bu şemada sitokrom *c* ve kardiyolipin moleküllerinin yanı sıra  $\text{H}_2\text{O}_2$  molekülü de yer alır.  $\text{O}_2$  kaynağı bu modelde sabit miktarda kabul edilir. Kompleks halde olan kardiyolipin ve sitokrom *c* bileşiği  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile peroksidede olur. Ortamda bulunan  $\text{H}_2\text{O}_2$  molekülü her döngüde 2 molekül CLOOH oluşumunu meydana getirir. Ortamda  $\text{H}_2\text{O}_2$ ’nin tükenmesi gerçekleşirse CLOOH molekülleri  $\text{H}_2\text{O}_2$ ’nin gerçekleştirdiği tepkimelerde görev alabildiği için CLOOH molekülleri döngüyü devam ettirir. Bu durumda, CLOOH sayısı geometrik olarak artar.



**Şekil 5.2.** Model tepkimelerinin apoptoz regülasyonu ile ilişkisi.

Perokside olan kardiyolipinler hem sit *c*'nin salınmasını, hem de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin yaptığı gibi kardiyolipinlerin perokside olmasını da gerçekleştirir (Şekil 5.2). Sitokrom *c*'nin mitokondriden salınmasında görev alan kardiyolipinler sit *c* moleküllerinin krista bağlantılarından zarlar arası bölgeye geçmesini sağlar ve bu bölgede bulunan porlardan sit *c* molekülleri mitokondriden salınarak hücrede apoptoz başlamış olur.

**Çizelge 5.1.** Tepkimeler Listesi<sup>\*,§</sup>

Tepkimeler				Tepkime hız sabiti
1	tepenler <sub>1</sub>	→	CL <sub>3/5</sub>	k <sub>prdCL3</sub> / k <sub>prdCL5</sub>
2	CL <sub>3/5</sub>	↔	CL <sub>4/6</sub>	k <sub>CLf</sub> , k <sub>CLb</sub>

3	$CL_{3/4/5/6}$	$\rightarrow$	*	$k_{CLdeg}$
4	$CL_{4/6} + cytc_{2/8}$	$\rightleftharpoons$	$CL\sim cytc_{4/6}$	$k_{CLcc4f}, k_{CLcc4b} / k_{CLcc6f}, k_{CLcc6b}$
5	$CL\sim cytc_{4/6} + H_2O_2$	$\rightarrow$	$CL\sim C0_{4/6}$	$k_{CLcHP4} / k_{CLcHP6}$
6	$CL\sim C0_{4/6}$	$\rightleftharpoons$	$CL\sim Cl_{4/6}$	$k_{CLC04f}, k_{CLC04b} / k_{CLC06f}, k_{CLC06b}$
7	$CL\sim Cl_{4/6}$	$\rightarrow$	$\bullet CL\sim CII_{4/6}$	$k_{CLCI4} / k_{CLCI6}$
8	$\bullet CL\sim CII_{4/6} + O_2$	$\rightarrow$	$\bullet CLOO_{4/6} + CII_{2/8}$	$k_{CLCII4} / k_{CLCII6}$
9	$CL_{4/6} + CII_{2/8}$	$\rightleftharpoons$	$CL\sim CII_{4/6}$	$k_{CLCp4f}, k_{CLCp4b} / k_{CLCp6f}, k_{CLCp6b}$
10	$CL\sim CII_{4/6} + O_2$	$\rightarrow$	$\bullet CLOO_{4/6} + cytc_{2/8}$	$k_{cytc4} / k_{cytc6}$
11	$CL\sim CII_4 + O_2$	$\rightarrow$	$\bullet CLOO_4 + cytc_7$	$k_{cytcj4}$
12	$\bullet CLOO_{4/6} + CL_{4/6}$	$\rightarrow$	$CLOOH_{4/6} + \bullet CL_{4/6}$	$k_{CLOOR4} / k_{CLOOR6}$
13	$\bullet CL_{4/6} + O_2$	$\rightarrow$	$\bullet CLOO_{4/6}$	$k_{CLrO4} / k_{CLrO6}$
14	$2 \bullet CLOO_{4/6}$	$\rightarrow$	*	$k_{2CLOOR}$
15	$2 CL\sim Cl_{4/6}$	$\rightarrow$	*	$k_{2CLCI}$
16	$CL\sim cytc_{4/6} + CLOOH_{4/6}$	$\rightarrow$	$CLOH_{4/6} + CL\sim C0_{4/6}$	$k_{CLcPC4} / k_{CLcPC6}$
17	$CLOOH_4$	$\rightleftharpoons$	$CLOOH_7$	$k_{CLOOHf}, k_{CLOOHb}$
18	$nCLOOH_7$	$\rightarrow$	cj-por	$k_{por}$
19	$Cytc_7$	$\rightarrow$	$cytc_8$	$k_{porcc}$
20	$Cytc_8$	$\rightarrow$	$cytc_{sito}$	0 veya $k_{out}$

\*Kısaltmalar: CL: CL(H)      cytc : cytc-[Fe<sup>3+</sup>-Tyr(OH)]      C0: cytc-[Fe<sup>5+</sup>=O-Tyr(OH)]

Cl: cytc-[Fe<sup>4+</sup>=O-Tyr(O•)]      CII: cytc-[Fe<sup>4+</sup>=O-Tyr(OH)]

§ Moleküllerin indis numaralarının işaret ettiği mitokondri bölgeleri Şekil 5.1 A'da belirtilmiştir.

### Çizelge 5.2. Modeli Oluşturan Diferansiyel Denklemler Listesi

$$d[CL]_3/dt = k_{prdCL}[tepk]_1 - k_{CLf}[CL]_3 + k_{CLb}[CL]_4 - k_{CLdeg}[CL]_3$$

$$d[CL]_5/dt = k_{prdCL}[tepk]_1 - k_{CLf}[CL]_5 + k_{CLb}[CL]_6 - k_{CLdeg}[CL]_5$$

$$d[CL]_4/dt = k_{CLf}[CL]_3 - k_{CLb}[CL]_4 - k_{CLdeg}[CL]_4 - k_{CLcc4f}[CL]_4 + k_{CLcc4b}[CL\sim cytc]_4$$

$$\begin{aligned}
& -k_{CLCP4f}[CL]_4[CII]_2 + k_{CLCP4b}[CL\sim CII]_4 \\
d[CL]_6/dt &= -k_{CLf}[CL]_5 + k_{CLb}[CL]_6 - k_{CLdeg}[CL]_6 - k_{CLcc6f}[CL]_6[cytc] + k_{CLcc6b}[CL\sim cytc]_6 \\
& -k_{CLCP6f}[CL]_6[CII]_8 + k_{CLCP6b}[CL\sim CII]_6 - k_{CLOOr6}[CLOO\bullet]_6[CL]_6 \\
d[CL\sim cytc]_4/dt &= k_{CLcc4f}[CL]_4 + k_{CLcc4f}[cytc]_2 - k_{CLcc4b}[CL\sim cytc]_4 - k_{CLcHP4}[CL\sim cytc]_4[H_2O_2] \\
& -k_{CLcPC4}[CL\sim cytc]_4[CLOOH]_4 - k_{CLcc4b}[CL\sim cytc]_6 \\
d[CL\sim cytc]_6/dt &= k_{CLcc6f}[CL]_6 + k_{CLcc6f}[cytc]_8 - k_{CLcc6b}[CLcytc]_6 - k_{CLcHP6}[CL\sim cytc]_6[H_2O_2] \\
& -k_{CLcPC6}[CL\sim cytc]_6[CLOOH]_6 - k_{cytc6b}[CL\sim cytc]_6 \\
d[cytc]_8/dt &= k_{CLcc6b}[cytc]_8 + k_{cytc6}[CL\sim CII]_6[O_2] + k_{porcc}[cytc]_7 - k_{out}[cytc]_8 - k_{CLcc6f}[CLcytc]_6 \\
d[cytc]_2/dt &= -k_{CLccHb}[cytc]_2 + k_{cytc4}[CL\sim CII]_4[O_2] + k_{CLcc4f}[CL\sim cytc]_4 \\
d[CL\sim CO]_4/dt &= k_{CLcHP4}[CL\sim cytc]_4[H_2O_2] + k_{CLCO4f}[CL\sim CO]_4 + k_{CLCO4b}[CLCO]_4 \\
& + k_{CLcPC4}[CL\sim cytc]_4[CLOOH]_4 \\
d[CL\sim CO]_6/dt &= k_{CLcHP6}[CL\sim cytc]_6[H_2O_2] - k_{CLCO6f}[CL\sim CO]_6 + k_{CLcPC6}[CL\sim cytc]_6[CLOOH]_6 \\
& + k_{CLCO6f}[CLCI]_4 \\
d[CL\sim CI]_4/dt &= k_{CLCO4f}[CL\sim CO]_4 - k_{CLCI4}[CL\sim CI]_4 - k_{2CLCI4}([CL\sim CI]_4)^2 - k_{CLCO4b}[CL\sim CI]_4 \\
d[CL\sim CI]_6/dt &= k_{CLCO6f}[CL\sim CO]_6 - k_{CLCI6}[CL\sim CI]_6 - k_{2CLCI6}^2[CL\sim CI]_6 - k_{CLCO6b}[CL\sim CI]_6 \\
d[\bullet CL\sim CII]_4/dt &= k_{CLCI4}[CL\sim CI]_4 - k_{CLCI4}[\bullet CL\sim CII]_4[O_2] \\
d[\bullet CL\sim CII]_6/dt &= k_{CLCI6}[CL\sim CI]_6 - k_{CLCI6}[\bullet CL\sim CII]_6[O_2] \\
d[CLOO\bullet]_4/dt &= k_{CLCI4f}[\bullet CL\sim CII]_4[O_2] + k_{cytcj4}[CL\sim CII]_4 - k_{CLOOr4}[CLOO\bullet]_4[CL]_4 \\
& + k_{CLrO4}[CL\bullet]_4[O_2] - k_{2CLOOr4}([CLOO\bullet]_4)^2 \\
d[CLOO\bullet]_6/dt &= k_{CLCI6}[\bullet CL\sim CII]_6[O_2] - k_{2CLOOr6}([CLOO\bullet]_6)^2 - k_{CLOOr6}[CLOO\bullet]_6[CL]_6 \\
& + k_{CLrO6}[CL\bullet]_6[O_2] \\
d[CII]_2/dt &= k_{CLCI4}[\bullet CL\sim CII]_4[O_2] - k_{CLcP4f}[CII]_2 \\
d[\bullet CL\sim CII]_4/dt &= k_{CLCI4}[CL\sim CI]_4 - k_{CLCI4}[CLOO\bullet]_4[O_2] - k_{CLCI4}[CII]_2 \\
d[cytcII]_8/dt &= k_{CLCI6}[\bullet CL\sim CII]_6 - k_{CLcP6f}[CII]_8 \\
d[\bullet CL\sim CII]_6/dt &= k_{CLCI6}[CL\sim CI]_6 - k_{CLCI6}[CLOO\bullet]_6[O_2] - k_{CLCI6}[CII]_8 \\
d[CL\sim CII]_4/dt &= k_{CLcP4f}[CL]_4 + k_{CLcP4f}[CII]_2 \\
d[CL\sim CII]_6/dt &= k_{CLcP6f}[CL]_6 + k_{CLcP6f}[CII]_8 \\
d[CLOO\bullet]_4/dt &= k_{cytcj4}[CL\sim CII]_4[O_2] - k_{2CLOOr4}([CLOO\bullet]_4)^2 \\
d[CLOO\bullet]_6/dt &= k_{cytc6}[CL\sim cytc]_6 + k_{CLrO4}[CL\bullet]_6 - k_{2CLOOr6}([CLOO\bullet]_6)^2 \\
d[CLOOH]_4/dt &= k_{CLOOr4}[CLOO\bullet]_4[CL]_4 - k_{CLcPC4}[CLOOH]_4[CL\sim cytc]_4 - k_{CLOOHb}[CLOOH]_4 \\
& + k_{CLOOHf}[CLOOH]_7 \\
d[CLOOH]_6/dt &= k_{CLOOr6}[CLOO\bullet]_6[CL]_6 + k_{CLOOr6}[CL]_6 + k_{CLcPC6}[CLOH]_6[CL\sim cytc]_6 \\
& - k_{CLcPC6}[CLOOH]_6 \\
d[CL\bullet]_4/dt &= k_{CLOOr4}[CLOO\bullet]_4 + k_{CLOOr4}[CL]_4 - k_{CLrO4}[CL\bullet]_4
\end{aligned}$$

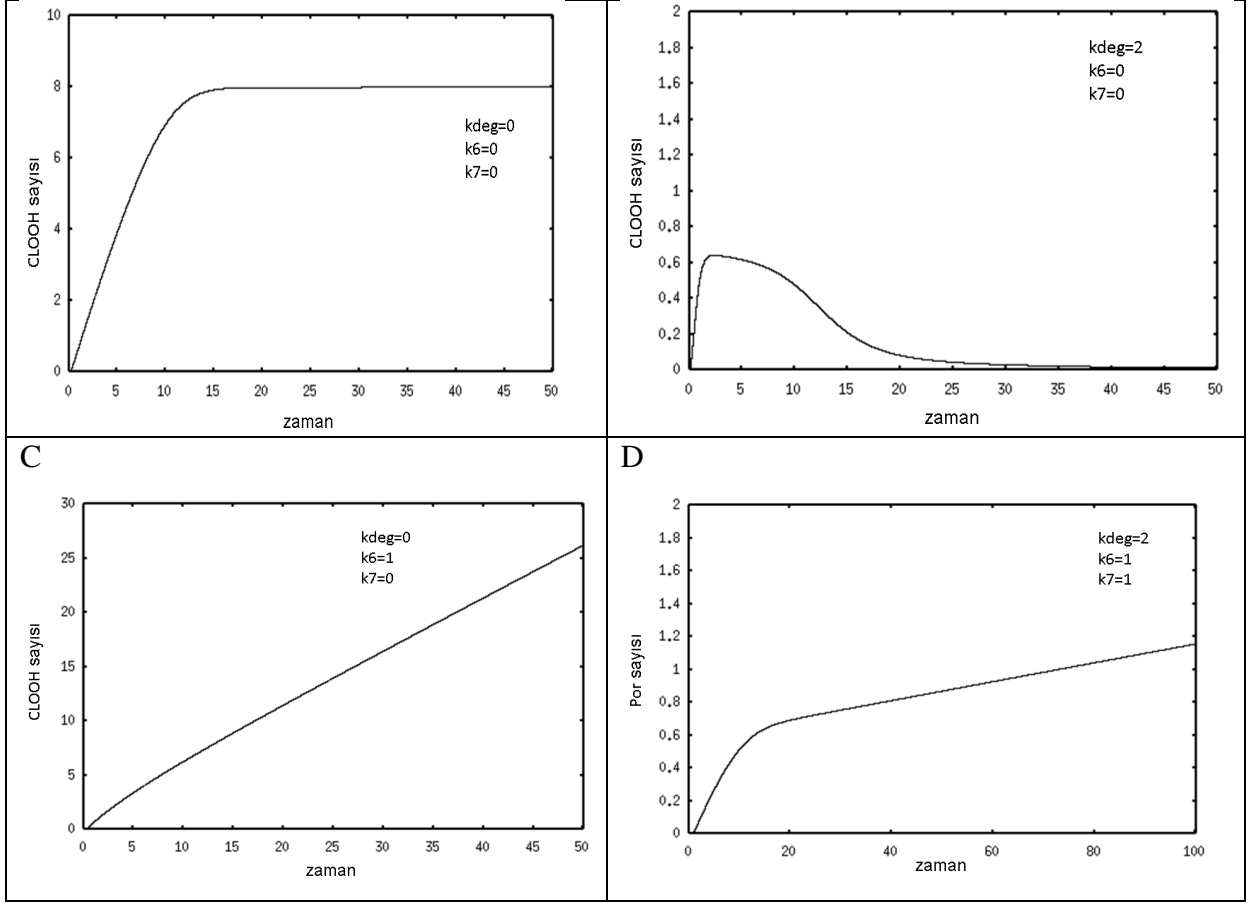
$$d[\text{CL}\cdot]_6/dt = k_{\text{CLOOH}_6}[\text{CLOO}\cdot]_6 + k_{\text{CLOOH}_6}[\text{CL}]_6 - k_{\text{CL}_6}[\text{CL}\cdot]_6$$

$$d[\text{CLOOH}]_7/dt = k_{\text{CLOOH}_7}[\text{CLOOH}]_4 - k_{\text{por}_7}[\text{CLOOH}]_7$$

## 5.2. Krista bağlantısının pora dönüşmesinin simülasyonu

Derlenen tepkimeler arasından kilit konumda olanlar seçilerek XPPAUT yazılımı ile simülasyonlar oluşturulmuştur. Bu simülasyonların hepsinde kardiyolipinin, sitokrom *c*'nin ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin üretiminin olmadığı varsayılmıştır. Bu moleküllerin sayıları ise bilinen değerlere uygun olarak seçilmiştir. Bu simülasyonlarda hız sabitlerinin değerleri daha gerçekçi simülasyonlara kılavuzluk edecek şekilde birbirlerine eşit alınmıştır. Bu tepkimelerde kardiyolipin, sit *c* ile etkileşmiş ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile kardiyolipin peroksidedir. Gerçekleştirilen simülasyonlarda CLOOH yıkımı için hız sabiti (kdeg) ya sıfır, ya da iki birim değer almıştır. Kardiyolipin ve sitokrom *c* kompleksinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile değil CLOOH ile döngüyü başlattığı tepkimenin hız sabiti (k6) ise ya sıfır, ya da bir birim değer almıştır. Por oluşumunun hız sabiti de ya sıfır, ya da bir birim değer almıştır. Simülasyon sonuçları Şekil 5.3'te sunulmuştur. Şekil 5.3'ün A panelinde 4 molekül H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye karşılık 8 molekül CLOOH oluşmuştur (bir döngüde bir molekül H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> iki molekül CLOOH oluşması ile sonuçlanır, simülasyonda dört molekül H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> var olduğu varsayılmıştır). Bir sonraki simülasyonda CLOOH'ın yıkım tepkimesi vardır (Şekil 5.3B). Bu tepkime sebebiyle CLOOH molekül sayısı birine ulaşmamıştır. Daha sonraki simülasyonda (Şekil 5.3C) CLOOH'ın döngüleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yokluğunda devam ettiği varsayılmıştır, bu sebeple CLOOH sayısı zaman geçtikçe artmaktadır. Sonuncu simülasyon (Şekil 5.3D) ise modelin tam bir özetidir, bu modelde hem CLOOH yıkımı devam etmektedir, hem de CLOOH döngüsü gerçekleşmektedir ve sonuç olarak por sayısı biri aşmaktadır. Bu durumda krista bağlantısının pora dönüştüğünü varsayılır.

A	B
---	---



**Şekil 5.3.** Model simülasyonları. (A) CLOOH oluşumu, yıkım tepkimesinin yokluğunda (B) CLOOH oluşumu, yıkım tepkimesi varlığında (C) CLOOH oluşumu, yıkım tepkimesi yokluğu ve CLOOH'un peroksidasyon tepkimesi varlığında (D) por oluşumu, modelin tüm tepkimelerinin varlığında

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sitokrom *c*'nin mitokondriden salınması apoptoz durumunda gerçekleşir (Kagan ve ark. 2009). Normal fizyolojik durumda mitokondride hücrenin apoptoz olmadığı durumda düşük oranda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretilir. Böyle durumda kardiyolipin molekülü yeterli miktarda perokside olamaz ve sit *c* molekülleri mitokondriden salınmaz ve hücre apoptoza uğramaz. Apoptoz durumunda hücre apoptoz için gerekli sinyali aldığı zaman mitokondriden sit *c* salınması meydana gelir ve hücrede apoptoz başlar. Sitokrom *c* salınmasını tetikleyen etkenin kardiyolipinin asimetrik dağılımının yok olmasına neden olan SCR-3 molekülünün aktivasyonu olduğu kabul edilir. Kardiyolipin moleküllerinin perokside olarak simetrik dağılım gösterdiği görülmektedir (Paradies 2014). Mitokondri matriksinde elektron taşıma sisteminden kopan elektronlar oksijen bileşimini süperoksit haline dönüştürür. Oluşan süperoksit süperoksit dismutaz (SOD) ile etkileşime girerek hidrojen peroksidi meydana getirir.

Hücrenin apoptoz sinyalini alması ile meydana gelen tepkimelerden kilit role sahip olanlar bu tezde incelenmiştir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin kardiyolipin ile perokside olmasıyla başlayan bu tepkimeler CLOOH moleküllerinin oluşumundan sonra, CLOOH'ın da kardiyolipini perokside etmesiyle devam eden tepkimelerde geometrik artış meydana gelir ve CLOOH molekülleri oluşur. Mitokondride sayısı artan CLOOH molekülleri mitokondri zarı üzerinde por oluşumunu sağlar ve sitokrom *c* moleküllerinin mitokondriden çıkışını gerçekleştirir. Böylece hücrede apoptozun gerçekleşmesine yol açacak tepkimelerin devamı gelir.

Bu tezde kullanılan matematiksel yöntem deterministiktir. Deterministik yöntem moleküllerin sayılarının az olduğu (100'den az) durumlarda kullanılmaz ancak bu tezdeki simülasyonlar modelin ilk değerlendirmesidir ve model ileride stokastik simülasyonlar ile incelenmelidir.



## 7. KAYNAKLAR

- Aguayo, D., Gonza, F.D. & Chipot, C 2012. Insight into the Properties of Cardiolipin Containing Bilayers from Molecular Dynamics Simulations , Using a Hybrid All-Atom / United- Atom Force Field. Journal of chemical theory and computation, 8: 1766–1773.
- Alberts B, Roberts K, Bray D, Lewis J, Raff M, Johnson A 1983. Moleküler Biyoloji. Türkiye Bilimler Akademisi, 1010-1014.
- Altamann 1894. Gave systematic name observation name as “Bioblast”
- Altunkaynak B, Özbek E 2008. Programlanmış Hücre Ölümü: Apoptoz Nedir?. Tıp Araştırmaları Dergisi, 6(2): 93-104.
- Anonim (2015) [http://chem.libretexts.org/Core/Inorganic\\_Chemistry/Descriptive\\_Chemistry/Elements\\_Organized\\_by\\_Block/3\\_dBlock\\_Elements/1b\\_Properties\\_of\\_Transition\\_Metals/Transition\\_Metals\\_in\\_Biology](http://chem.libretexts.org/Core/Inorganic_Chemistry/Descriptive_Chemistry/Elements_Organized_by_Block/3_dBlock_Elements/1b_Properties_of_Transition_Metals/Transition_Metals_in_Biology) Erişim Tarihi: 21.10.2015
- Anonim (2016) <http://math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html> Erişim Tarihi:05.04.2016
- Anonim (2016a). XPP/XPPAUT Nedir? <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/whatis.html> Erişim Tarihi:05.04.2016
- Anonim (2016b). <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/mito.htm> Erişim Tarihi:16.02.2016
- Antunes, F (1996). Lipid peroxidation in mitochondrial inner membranes .1. An integrative kinetic model. Free Radical Biology and Medicine, 21(7): 917–943.
- Ardjomande S, Martinou JC (2005). Regulation of Bcl-2 proteins and of the permeability of the outer mitochondrial membrane. C R Biol, 328(7): 616-31.
- Bagci E (2007). Mathematical Modeling and Simulation of Apoptosis and Nitric Oxide Effects. Doktora Tezi Submitted to the Graduate Faculty of School of Medicine in, University of Pittsburgh.
- Bagci EZ, Vodovotz Y, Billiar TR, Ermentrout GB, Bahar I (2006). Bistability in Apoptosis: Roles of Bax, Bcl-2, and Mitochondrial Permeability Transition Pores. The National Center for Biotechnology Information, 90(5): 1546-59
- Barnhart, B.C., Alappat, E.C. & Peter, M.E (2003). The CD95 Type I/Type II model. Seminars in Immunology, 15(3): 185–193.
- Belikova, N (2009). Heterolytic reduction of fatty acid hydroperoxides by cytochrome c/cardiolipin complexes: antioxidant function in mitochondria. Journal of the American Chemical Society, 131(32): 11288–9.

- Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X (1999). Biochemical Pathways of Caspase Activation During Apoptosis. *Annual Review of Cell and Developmental Biological*, 15: 269-90.
- Chao DT, Korsmeyer SJ (1998). Bcl-2 Family: Regulators of Cell Death. *Annu Rev Immunol*, 16: 395-419.
- Faber, K (2011). *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Frey, T.G. & Mannellab, C (2000). The internal structure of mitochondria. *Trends in Biochemical Sciences*, 25(7): 319–324.
- Gillick, K. & Crompton, M (2008). Evaluating cytochrome c diffusion in the intermembrane spaces of mitochondria during cytochrome c release. *Journal of cell science*, 121: 618–626.
- Gupte, S (1984). Relationship between lateral diffusion, collision frequency, and electron transfer of mitochondrial inner membrane oxidation-reduction components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(9): 2606–10.
- Gözükara E. (1997). *Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevleri*, 991-993, İstanbul, Türkiye.
- Hengartner MO (2000). The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 407(6805): 770-6.
- Hüttemann, M, P, Rainbolt M, Sanderson T, Kagan V, Samavati L, Doan L ve Lee I (2011). The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis. *Mitochondrion*, 11(3): 369–81.
- Israels LG, Israels ED (1999). Apoptosis. *The Oncologist*, 4(4): 332-9.
- Kagan, V.E (2009). Cytochrome c/cardioliipin relations in mitochondria: a kiss of death. *Free radical biology & medicine*, 46(11): 1439–53.
- Kagan, V.E (2015). Cardioliipin interactions with proteins. *Biophysical Journal*, 109(6): 1282–1294.
- Karol S (2000). *Ankara Üniversitesi*, 237-242, Ankara.
- Kidd VJ, Tang D (1998). Cleavage of DFF-45/ICAD by Multiple Caspases is Essential for Its Function During Apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(44): 28549-52.
- King WA (2000). Apoptosis in the early bovine embryo. *Zygote*, 8(1):57-68.
- Legembre P, Daburon S (2005). Amplification of Fas-mediated Apoptosis in Type II Cells via Microdomain Recruitment, *Molecular and Cellular Biology*, 25(15): 6811- 6820.
- Miyamoto S, Nantes I, Faria P, Cunha D, Ronsein G, Medeiros M, Mascio P (2012). Cytochrome c-promoted Cardioliipin Oxidation Generates Singlet Molecular Oxygen. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 11: 1536-1546.
- Öktem S, Özhan M, Özol D (2001). Apoptozisin Önemi. *Toraks Dergisi*, 2(1): 91-95.

- Paradies G, Paradies V, Ruggiero F, Ruggiero F and Petrosillo G (2014). Antioxidants and Redox Signaling 20(12): 1925-1953.
- Peng P, Xue B, Kurgan L, Uversky VN (2013). Resilience of Death: Intrinsic Disorder in Proteins Involved in the Programmed Cell Death. Cell Death and Differentiation, 20: 1257-1267.
- Schlame M (2008). Cardiolipin synthesis for the assembly of bacterial and mitochondrial membranes. Journal of lipid research, 49(8):1607-20.
- Scorrano, L (2002). A distinct pathway remodels mitochondrial cristae and mobilizes cytochrome c during apoptosis. Developmental Cell, 2(1): 55–67.
- Sukhorukov V, Bereiter-Hahn J (2009). Anomalous Diffusion Induced by Cristae Geometry in the Inner Mitochondrial Membrane. Plos One, 4(2).
- Tam, Z.Y., Cai, Y.H. & Gunawan, R (2010). Elucidating cytochrome c release from mitochondria: Insights from an in silico three-dimensional model. Biophysical Journal, 99(10): 3155–3163.
- Tomatır A (2003). Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. T Klin Tıp Bilimleri, 23: 499-508.
- Tyurin, V (2007). Interactions of cardiolipin and lyso-cardiolipins with cytochrome c and tBid: conflict or assistance in apoptosis. Cell death and differentiation, 14(4): 872–5.
- Tyurin, V.A (2015). Cardiolipin Signaling Mechanisms : Collapse of Asymmetry and Oxidation. , 22(18): 1667–1680.
- Yıldırım A (2010). Moleküler Biyoloji. Nobel Yayın Dağıtım, 425-445, İstanbul, Türkiye.
- Yıldırım İH, Koçak N, Yıldırım SC (2012). Programlı Hücre Ölümü; literatür bilgilerinin Türkçe Derlemesi. Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 2(3): 58-66.
- Yin, H. & Zhu, M (2012). Free radical oxidation of cardiolipin: chemical mechanisms, detection and implication in apoptosis, mitochondrial dysfunction and human diseases. Free Radical Research, 46(8): 959–974.

## **ÖZGEÇMİŞ**

08.03.1990 tarihinde Tekirdağ'da doğdu. Lise öğrenimini Tekirdağ Namık Kemal Lisesi (Y.D.A.)'nde tamamladı. Lisans eğitimini 2013 yılında Kocaeli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladıktan sonra 2013 yılında Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

Tekirdağ'da yaşayan Buket ÖZAHİOĞLU, 4 yıldır Biyoloji Öğretmenliği yapmaktadır. Halen Çorlu Uğur Temel Lisesi'nde Biyoloji Öğretmeni olarak çalışmaktadır.