

Apoptoz: Neden ve Nasıl Oluşur?

What is Apoptosis and How Does It Occur?

 Nefise TİLKİCİ¹,

 Ayşegül ÖZTÜRK²

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Dönem 2, Sivas, Türkiye

2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Terapi ve
Rehabilitasyon Bölümü, Sivas,
Türkiye

Corresponding author:

Ayşegül ÖZTÜRK, Sivas Cumhuriyet
Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Terapi ve
Rehabilitasyon Bölümü, Sivas,
Türkiye

E-mail:

aysegulozturk@cumhuriyet.edu.tr

Received/Accepted: Apr 2023

Conflict of interest: There is not
a conflict of interest. Figures
were created with BioRender
software (<https://biorender.com/>)

How to Cite

Tilkici, N., Öztürk, A. (2023).
Apoptoz: Neden ve Nasıl
Oluşur?. *Health Sciences Student
Journal*, 3(1), 23-29.
[https://www.healthssj.com/apoptoz-
z-neden-ve-nasil-olusur/](https://www.healthssj.com/apoptoz-neden-ve-nasil-olusur/)

ÖZET

Programlanmış hücre ölümü, fetal gelişim sırasında ve yetişkin dokularında çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik roller oynar. Çoğu durumda, fizyolojik hücre ölümü, nekrozun aksine apoptoz ile gerçekleşir. Apoptotik hücre ölümü düzenlemesindeki kusurlar, hücre birikiminin meydana geldiği (kanser) veya hücre kaybının meydana geldiği (inme, kalp yetmezliği, nörodejenerasyon, AIDS) bozukluklar olmak üzere birçok hastalığa neden olur. Son yıllarda, apoptozdan sorumlu moleküler mekanizma, apoptozu karakterize eden morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerden doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu, hücre içi proteaz ailesi olan kaspazlar ortaya çıkarılarak aydınlatılmıştır. Apoptoziste proteazlarının aktivatörleri ve inhibitörleri dahil olmak üzere kaspazların çeşitli düzenleyicileri de keşfedilmiştir. Hücre ölüm mekanizması, apoptozu giden hücrenin çekirdeğine sinyal iletim yollarından gelen girdilerin tanımlandığını, ayrıca çevresel uyaranların hücre ölüm tepkilerini ya da hücrenin hayatta kalma yollarını göstermektedir. Apoptozun moleküler mekanizmalarının bilinmesi, anormal hücre ölümünün meydana geldiği birçok patolojinin nedenlerinin daha iyi anlaşılması ve hastalıklarının tedavisine yeni yaklaşımlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Apoptoz mekanizması, Kaspaz, Nekroz.

ABSTRACT

Programmed cell death plays critical roles in a wide variety of physiological processes during fetal development and in adult tissues. In most cases, physiological cell death occurs by apoptosis as opposed to necrosis. Defects in apoptotic cell death regulation contribute to many diseases, including disorders where cell accumulation occurs (cancer, restenosis) or where cell loss ensues (stroke, heart failure, neurodegeneration, AIDS). In recent years, the molecular machinery responsible for apoptosis has been elucidated, revealing a family of intracellular proteases, the caspases, which are responsible directly or indirectly for the morphological and biochemical changes that characterize the phenomenon of apoptosis. Diverse regulators of the caspases have also been discovered, including activators and inhibitors of these cell death proteases. Inputs from signal transduction pathways into the core of the cell death machinery have also been identified, demonstrating ways of linking environmental stimuli to cell death responses or cell survival maintenance. Knowledge of the molecular mechanisms of apoptosis is providing insights into the causes of multiple pathologies where aberrant cell death regulation occurs and is beginning to provide new approaches to the treatment of human diseases.

Keywords: Apoptosis, Apoptosis mechanism, Caspase, Necrosis.

GİRİŞ

Tüm canlı organizmaların fonksiyonel en küçük birimi olan hücreler vücudumuzu oluşturmak için bölünüp farklılaşarak milyarlarca yeni hücre üretir.¹ Bu süreçte sağlıklı ve hasarlı çok sayıda hücre oluşmaktadır. Bu hücrelerin son halini alması için yok edilmesi gerekmektedir.² Fizyolojik hücre ölümünün en yaygın şekli olan programlanmış hücre ölümü (apoptoz) bu sırada devreye girer.³ İlk olarak 1972'de Avusturyalı bir patolog olan J.F.K. Kerr tarafından tanımlanan programlı hücre ölümü yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin, organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlar.⁴ Farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleşebilen apoptozisin kontrolünde birçok gen ailesi, protein, enzim görev alır. Bu derlemede apoptik hücre ölümünün yolları, görüntüleme yöntemleri, yardımcı elemanları ve nekrozdan farkı açıklanmaya çalışılmıştır.

Apoptoz

Yunancada apo (= ayrı) ve ptozis (= düşen) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş sonbaharda yaprak dökümünü tanımlayan bir kelimedir.⁵ Neonatal ve postnatal dönemde yani canlılığın devam ettiği her anda işlev görmektedir.⁶ Örneğin; memeli üyelerinin oluşumunda el ve ayak parmak taslaklarının arasındaki ara dokunun ortadan kalkması, merkezi sinir sisteminin şekillenmesi, T-hücre reseptör genlerinin düzenlenmesinde hata olan ya da vücudun kendi dokularına karşı reseptör geliştiren timositlerin ortadan kaldırılmaları amacıyla timusta olgunlaştırılan timositlerin yaklaşık %95'i olgunlaşma sürecinde programlı hücre ölümüne uğraması⁷⁻⁹, menstruasyon sırasında endometriyumun fonksiyonel tabakasının dökülmesi, kurbağaların

metamorfoz esnasında kuyruklarının kaybolması buna örnektir.¹⁰

Apoptozun Patolojik Yansımaları

Apoptoz yeniden yapımla (mitoz) doku homeostazisini sağlamak üzere dinamik bir denge halinde süregelir.⁶ Bu dengenin bozulup apoptozun artması nörodejeneratif bozukluklar, hematolojik bozukluklar ve edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunun (AIDS) da aralarında bulunduğu bazı viral enfeksiyonları meydana getirmektedir. Buna karşın apoptoz azalırsa; kanser, premalign hastalıklar, otoimmün ve metabolik bozukluklar görülür.⁷

Apoptoz Mekanizması

Apoptoz, üç farklı yoldan gerçekleşebilir: ⁴⁻⁸

- 1) Mitokondri işlevselliğini hedefleme (mitokondriyal, hücresel veya apoptoz intrinsik yolak)
- 2) Adaptör proteinler yoluyla sinyalin doğrudan iletimi (ölüm reseptörü veya apoptoz ekstrinsik yolak)
- 3) Perforin/granzim yolak

İntrinsik (Mitokondriyal) Yolak

İntrinsik yolak, reseptör aracılı olmayan ve hücre içi uyarılar sonucunda mitokondrinin de katılımı ile gerçekleşen bir programlı hücre ölüm şeklidir.⁸ Bu yolda özellikle radyasyon, toksin, hipoksi, ateş, viral enfeksiyon ve serbest radikaller gibi bazı stres faktörleri proapoptotik proteinlerden Bid'i keserek Bax ve Bak'ın aktifleşmesine akabinde mitokondriyal dış membran permeabilizasyonuna (MOMP) neden olur. Böylece mitokondriyal membran porlarından sitokrom-c'nin sitosole salınmasına neden olur. Sitokrom-c, Apaf-1 ve procaspase-9 birleşerek apoptozom kompleksini oluştururlar.¹¹ Apoptozom kaspaz-9'u keserek aktifleştirir. Kaspaz-9

da prokaspaz-3'ü aktif kaspaz-3 haline getirir. Aktif kaspaz-3 de ICAD (İnaktif kaspaz aktive edici DNaz)'ı inaktifleştirerek CAD (Kaspaz aktive edici DNaz)'ı serbestleştirir. CAD ise çekirdekte kromatin yoğunlaşmasına ve DNA'nın nukleozomal alt birimler halinde fragmente olmasına neden olur.¹² Ekstrinsik apoptoz organizma tarafından yönetilirken, intrinsik yol strese tepki olarak aktifleştirilir. İntrinsik yolu aktive eden stres faktörleri arasında DNA hasarı, hücre içi iyon konsantrasyonunun değişmesi, endoplazmik retikulum stresi gibi çok çeşitli intraselüler (dolayısıyla 'intrinsik') stres faktörü bulunmaktadır. Bu nedenle intrinsik apoptoz, mutlaka ölüm reseptörlerinin aktivasyonunu gerektirmeyen ve tetraklorodibenzo-p-dioksin, çeşitli ağır metaller, ditiyokarbamatlar ve bakteriyel toksinler tarafından in-vitro olarak uyarılan hücre ölümü şeklindedir.¹³

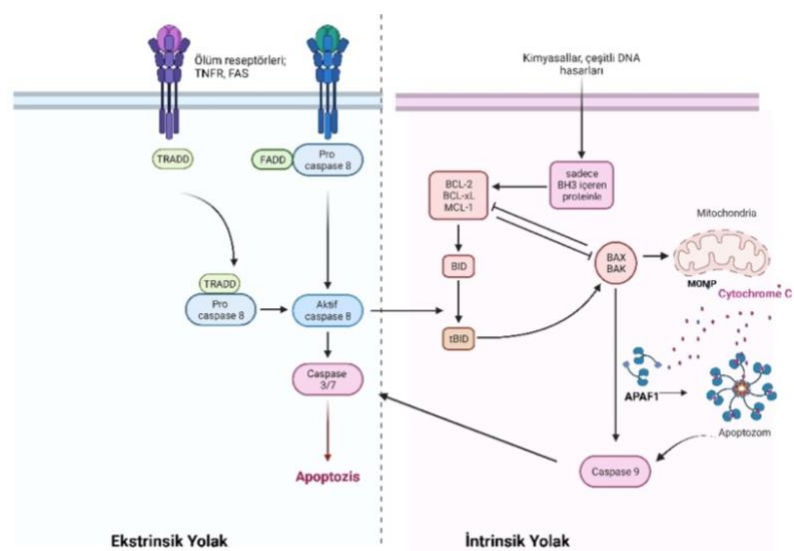
Ekstrinsik Yolak (Ölüm Reseptör Yolağı)

Apoptozun reseptör aracılı başlatılmasını ifade eder. Ekstrinsik yoldaki ölüm reseptörlerinin tümü, transmembran bölgeleriyle hücre zarına bağlanır. Hücre dışı bir ligandla etkileşim üzerine, zar reseptörleri ölüm sinyallerini sitoplazmik ölüm alanları aracılığıyla hücre içi boşluğa iletir. Apoptozda yer alan membran reseptörleri, aktivasyonu iki ana ligand olan TNF ve Fas'a bağlı olan tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör süper ailesine aittir. TNF ve reseptörleri, yani TNFR-1 ve TNFR-2, majör bir apoptoz yolunu başlatmaktan sorumludur:

TNF yolu; TNF ve reseptörleri arasındaki etkileşimin, iki adaptör proteinin alınması yoluyla ölüm sinyali ilettiği gösterilmiştir: TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı

(TRADD) ve Fas ile ilişkili ölüm alanı proteini (FADD) ve eylem yoluyla programlanmış hücre ölümünü etkiler. TNF ligandları, zar üzerindeki TNF reseptörlerine bağlanan homotrimerler oluşturur. Bağlanma üzerine, adaptör proteinleri, adaptör proteinleri üzerindeki ölüm bölgelerinin reseptörler üzerindeki muadilleri ile etkileşime girdiği sitoplazmik taraftaki TNF reseptörlerine alınır (TRADD, FADD ve RIP). FADD, bu durumda ölüm efektör alanlarının (DED) homotipik etkileşimi yoluyla aşağı akış etkileşimcisi procaspase-8'i aktifler. Procaspase-8 daha sonra, hücre ölümünün uygulama fazını başlatan aktif kaspaz-8'i vermek üzere oto-bölünmeye uğrar. Kaspaz-8 ise prokaspaz-3'ü aktifler.

Fas aracılı yol; çok benzer bir sinyal sürecinden geçer. FasL (Fas ligandı), Fas reseptörlerine (CD95 olarak da bilinir) bağlanarak yolu tetikler. FADD, Fas reseptörleri ile birleşir ve kaspaz-8'i aktifler. Fas reseptörleri, FADD ve procaspase-8 ile birlikte ölüme neden olan sinyal kompleksini (DISC) oluşturur (Şekil 1).¹⁴



Şekil 1. Ekstrinsik ve intrinsik yolak mekanizması. (BioRender tarafından oluşturuldu.)

Granzim/Perforin Yolağı

Bu yolak sitotoksik T-lenfositler, tümör

hücreleri veya virüs ile enfekte olmuş hücrelerin hücre membranlarında perforin olarak adlandırılan molekül ile porlar oluşmasını sağlar. Granzim A ve Granzim B bu porlardan hedef hücrelere salgılanır. Granzim B, bir serin proteazdır ve bu özelliği ile öncül-kaspaz10'un ve kaspazla aktive olan DNaz inhibitörü (ICAD) gibi proteinlerin kesilmesinde rol alır.^{8,15} Granzim B, Bid'in kesilerek tBid oluşturulmasında da rol alır ve mitokondriden sitokrom-c salınmasını uyarabilir. Granzim B ayrıca, doğrudan öncül-kaspaz-3'ü de aktive edebilir.⁸ Granzim A özellikle tümör hücrelerinde, kaspaz bağımsız bir mekanizma ile programlı hücre ölümünün gerçekleşmesinde rol alır.

Apoptozun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Apoptoz terimi ilk olarak 1970'lerde kullanılmaya başladığında hücrenin morfolojik görünümüne göre karar verilmişti. Oysa günümüzde gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar ışığında morfolojik değerlendirmenin yanı sıra apoptozise özgü olduğu bilinen bazı aktivasyonların (örneğin, aktif kaspaz-3 tayini) moleküler düzeyde belirlenmesiyle de saptanabilmektedir. Bunların haricinde immunohistokimyasal, biyokimyasal, immünolojik yöntemler ve moleküler biyoloji yöntemleri de sıkça kullanılmaktadır.¹⁶

Apoptozun Düzenlenmesi

Doku homeostasisi için gerekli olan programlı hücre ölümü, oldukça karmaşık ve enerji bağımlı bir seri moleküler olayı gerektirmektedir.⁹ Bu olayların aktive ve inhibe edilmesinde birçok gen, enzim ve protein görev alır:

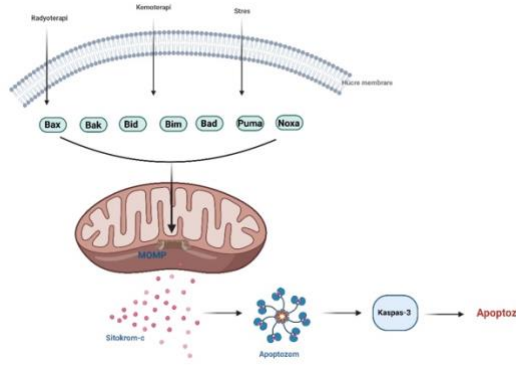
Tablo 1. Apoptozu düzenleyen genler.¹⁷

Apoptozisi baskılayan genler	Apoptozisi indükleyen genler
<ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; BHRL-1, bcl-xl, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, A1 c-abl geni Ras onkogeni Çözünebilir fas p53 A20 	<ul style="list-style-type: none"> Bcl-2 grubundan; Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, bid, bik, Hrk1 C-mye p53,p21 fas (CD95/APO1) FADD/MORT, RIP, FAST İnterlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (İCE) LOH (MTS1/CDK41)

1) Mitokondri ve Bcl-2 Ailesi

Mitokondri apoptotik sinyallerin iletilmesinde önemli bir organdır. Apoptoz esnasında dış mitokondrial zar sitokrom-c'de dahil intermembran proteinlerine geçirgen hale gelir. Böylece ölüm sinyalleri mitokondriyal intermembran boşluktan sitokrom-c'nin salınmasını tetiklemek için mitokondriye iletilir. Sitokrom c'nin salınması, mitokondri yüzeyinde bulunan Bcl-2 ailesi üyeleri Bax ve Bak'ın aktivasyonunu içeren mitokondriyal dış membranı ile gerçekleşir. Serbest kalan sitokrom-c prokaspaz-9' u apoptozom kompleksi oluşturmak üzere aktif hale getirir. Apoptozom sitokrom-c, apoptotik proteaz aktive eden faktör -1 (Apaf-1) ve ATP'nin katılmasıyla oluşan çoklu protein kompleksidir. Ardından efektör kaspazların aktivasyonu ile apoptotik süreç tamamlanır. Mitokondriyal dış membran permeabilizasyonunun regülasyonu proapoptotik ve antiapoptotik iki alt gruptan oluşan Bcl-2 protein ailesi tarafından kontrol edilir. Hücrenin kaderi bu alt gruplar arasındaki dengeye bağlıdır. Anti-apoptotik üyeler, MOMP'yi önleyen Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 ve Bcl-W'den oluşur. Bunlar özellikle Ca²⁺ olmak üzere iyon

transportunu düzenlerler. Proapoptotik üyeler ise Bax, Bak, Bid, Bim, Bad, Puma ve Noxa'dır. Bu proteinler ise sitokrom-c ve apoptoz indükleyici faktör (AIF) salınımını artırarak apoptozu indüklerler (Şekil 2).^{18,19}



Şekil 2. Proapoptotik üyelerin apoptoz oluşturma mekanizması. (BioRender tarafından oluşturuldu.)

2) Kaspazlar

Kaspazlar, aktif bölgelerinde sistein amino asiti (C) içerdikleri ve substratlarını aspartik asitten (Asp) sonra kestikleri için "Caspase" olarak adlandırılmışlardır.²⁰ Hücrede inaktiftirler, ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. 100 farklı hedef proteini keserek apoptozu neden olurlar. 3 tiptirler:

- I - Başlatıcı kaspazlar; (Kaspaz 2,8,9,10),
- II - Efektör kaspazlar (Kaspaz 3,6,7),
- III - İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz 1,4,5,11,12,13,14)²¹

Kaspazların hem kendilerini hem de diğer kaspazları proteolitik olarak işlevselleştirmesi, apoptotik uyarının büyütülmesine ve programlı hücre ölümünün çok hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesine neden olur. Apoptozisin ölüm reseptör yolağı, mitokondriyal yolak ve Granzim/perforin yolaklarının üçünde de aynı işleve sahiptir.⁹

3) FAS (APO-1 veya CD95)

24 üyeli TNF reseptör ailesinin en iyi tanımlanmış üyesidir. Bağışıklık sisteminde hücre ölümünü kontrol eden Fas hücre reseptörü sitotoksik T hücreleri ve doğal katil hücreleri üzerinde bulunur. 43 kDa

molekül ağırlığındaki Fas proteini hücre yüzeyinde kendi reseptörüne bağlanır ve reseptör trimerizasyonunu sağlar. Aktive olmuş reseptörler FADD reseptör molekülü ile birleşir. Bu şekilde; Fas reseptörünün karboksil ucuna (C) yakın 80 aminoasitlik bölgenin uyarılmasıyla prokaspazlar aktive olur ve apoptoz başlar. Fas ve TNF alfa dışında TRAIL ve TRAIL reseptörleri de benzer yolla apoptozu uyabilir.²²

4) p53

Apoptozun uyarılması, bir tümör baskılayıcı olarak p53'ün temel bir işlevidir.²³ Hücrede DNA hasarı olduğunda hücre döngüsünü G1 fazında durdurup hücreye DNA tamiri için fırsat sunan bir transkripsiyon faktörüdür. Hasar tamir edilemeyecek durumda ise Bax, Apaf-1 ve Fas yapımını artırıp Bcl-2 ve Bcl-xL'yi baskılar ve apoptozu indükler.²²

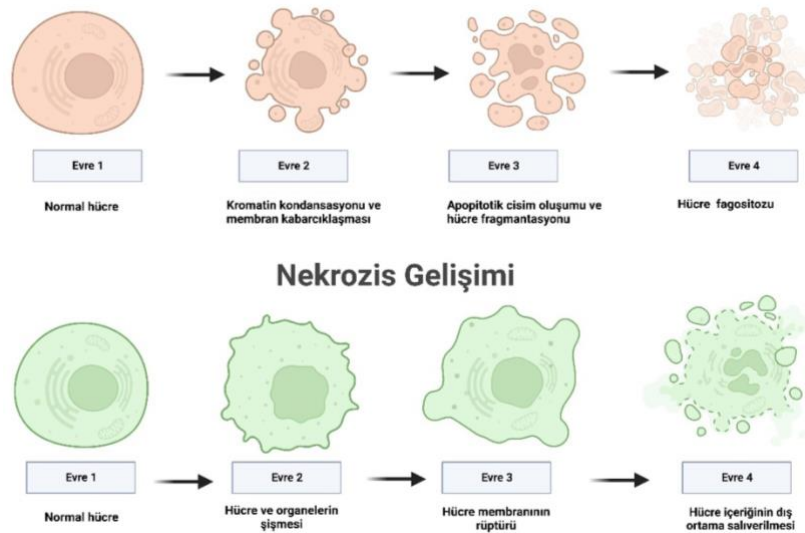
Nekroz

Rastgele gelişen, genler tarafından kontrol edilemeyen düzensiz bir süreçtir. Hücrelerde hasar oluşturan ısı, radyasyon, antikanser ilaçlar ve en önemlisi hipoksi nekroza neden olur.²⁴ Dışarıdan gelen fiziksel ve kimyasal uyarılar hücrenin iyon dengesini bozar. DNA tamirinden sorumlu nuklear enzim Poli ADP-riboz polimeraz (PARP) NAD⁺ 'ı ikiye bölerek NAD kaybına neden olur. Bu durumda gerçekleşen ATP noksanlığı, iyon pompası yetersizliğine yol açar. Böylece hücre sıvı alır ve organeller şişer. Plazma membran bütünlüğü bozulur ve osmotik basınç nedeniyle hücre patlar. Hücre ölümünün ardında hücre içeriğinin hücreler arası boşluğa salınması enflamasyona sebep olur. Bu olayın karakteristik özelliği makrofaj ve nötrofillerin nekrotik dokuya göç etmesidir. Göç eden bu hücreler nekrotik dokuyu fagosite eder (Tablo 2, Şekil 3).²⁵

Apoptoz	Nekroz
<ul style="list-style-type: none"> • ATP gerekir. • DNA kırıkları merdiven şeklini alır. • Enflamasyon görülmez. • Hücre küçülür. • Organeller sağlamdır • Hücreler tek tek veya birkaçı beraber ölür. • Fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir. • Programlıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> • ATP gerekmez. • DNA rastgele parçalanır. • Enflamasyona neden olur. • Hücre şişer. • Organelleri parçalanır. • Hücreler gruplar halinde ölür. • Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir. • İyon dengesi bozulur (Şekil 3)

Tablo 2. Apoptoz ve nekroz arasındaki farklar.

Apoptozis Gelişimi



Şekil 3. Apoptoz ve nekroz gelişimi. (BioRender tarafından oluşturuldu.)

SONUÇ

Sonuç olarak, hücrelerin toksinlere maruz kalması temel hücresel işlemlerde değişiklikler meydana getirir. Hücresel stres, sağkalım sinyallerini aştığında hücreyi ölüme doğru ilerleyen bir sürece götürmektedir. Hücre ölümünün şekli; hücre türüne, stres türüne ve hasarın boyutuna bağlı olarak değişen karmaşık bir yapıdır. Hasar düşük olduğunda hasar gören hücreler onarılırken, hasar aşırı olduğunda nekroz ve hücre ölümü nihayetinde organ işlevi tehlikeye girer. Dokulardaki

toksikolojik etkilerin karmaşıklığını değerlendirmek için bu dengenin anlaşılması kritik önem taşır. Bu nedenle toksikokinetik, reseptör tanıma ve seçici moleküler lezyonlar gibi faktörleri hedeflemenin yanı sıra dokuya özgü toksisiteyi incelerken bu hücre ölüm eşiklerinin doğasına da odaklanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Nagata, S. (1997). Apoptosis by death factor. *cell*, 88(3), 355-365.
- 2- Jacobson, M. D., Weil, M., & Raff, M. C. (1997). Programmed cell death in animal development. *cell*, 88(3), 347-354.
- 3- Jones AM. Programmed cell death in development and defense. *Plant Physiol* 2001;125:94-7.
- 4- Kerr JF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
- 5- Özvaran M K (2004): Malign mezotelyomada gen tedavisi. *Toraks Dergisi*, 5 (2): 110-115.
- 6- Wright S C, Wei Q S, Kinder D H, Larrick J W (1996): Biochemical pathways of apoptosis; nicotinamide adenine dinucleotide-deficient cells are resistant to tumor necrosis factor or ultraviolet light activation of the 24-kd apoptotic protease and DNA fragmentation. *J. Exp. Med.*, 183: 463-471.
- 7- Tomatır A G (2003): Apoptoz; programlı hücre ölümü. *T. Klin. J. Med. Sci.*, 23: 499-508.
- 8- Elmore S (2007) *Toxicol Pathol* 2007 35: 495-516.
- 9- Rastogi RP, Sinha R, Sinha RP. (2009). Apoptosis: molecular mechanisms and pathogenicity, *EXCLI Journal*, 8:155-181.
- 10- Marti A, Ritter PM, Jager R. Mouse mammary gland involution is associated with cytochrome-c release and caspase activation. *Mech Dev*. 104(1-2):89-98.2001.
- 11- Riedl SJ, Salvesen GS (2007). The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 8(5), 405.
- 12- Palmer AM, Greengrass PM, Cavalla D. The role of mitochondria in apoptosis. *Drug News & Perspectives*, 2000; Vol. 13, No.6, 378-384.
- 13- Andersen JL, Rathmell JC (2015). Cell Death Pathways in Toxicological Response. *Mammalian Toxicology*, 75-83

- 14- Xu, X., Lai, Y., & Hua, Z. C. (2019). Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Bioscience reports*, 39(1).
- 15- Lawen A. (2003). Apoptosis-an introduction, *BioEssays*, 25:888-896.
- 16- Galluzi L, Aaronson SA, Abrams J. et al: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ* 16: 1093-1107; 2006.
- 17- Öktem S, Özhan M H, Özol D (2001): Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi*, 2 (1): 91-95
- 18- Andersen JL, Kornbluth S (2013). The tangled circuitry of metabolism and apoptosis. *Molecular cell*, 49(3), 399-410.
- 19- GÜVENÇ, D., & GÜVENÇ, T. Apoptotik Hücre Ölümü ve Toksikolojik Yanıtta Önemi. *Animal Health Production and Hygiene*, 6(2), 499-504.
- 20- Riedl SJ, Salvesen GS. (2007). The apoptosome: signalling platform of cell death, *Molecular Cell Biology*, 8:405- 413.
- 21- Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci* 2001; 26:390-7.
- 22- Curtin JF, Cotter TG. Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal* 2003;15:983-92.
- 23- Yu, J., & Zhang, L. (2005). The transcriptional targets of p53 in apoptosis control. *Biochemical and biophysical research communications*, 331(3), 851-858.
- 24- Pole RJ, Qi BQ, Beasley SW. Patterns of apoptosis during degeneration of the pronephros and mesonephros. *J Urol* 2002;167(1):269-71.
- 25- Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 2007;32:37-43.