

Parsiyal Hepatektomi ile Tetiklenen Karaciğer Rejenerasyonunda Olası Mitokondriyal Fizyon Mekanizmasının Araştırılması

Ayşe ÖZMEN YAYLACI¹ , Mediha CANBEK² 

¹Hitit Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Çorum, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, Türkiye

(Alınış / Received: 01.08.2024, Kabul / Accepted: 26.06.2025, Online Yayınlanma / Published Online: 25.08.2025)

Anahtar Kelimeler

Mitofaji,
Mitokondriyal Fizyon,
Drp1,
Mul1,
Karaciğer Rejenerasyonu,
Sıçan

Öz: Karaciğer rejenerasyonu çok sayıda kompleksin görev aldığı karmaşık bir mekanizmadır. Rejenerasyon, karaciğerin %70'nin çıkarılmasıyla tetiklenir ve hücreler, 1-2 bölünmeden sonra tekrar G0 fazına geçer. Karaciğer rejenerasyonu sırasında mitokondrilerin şekilsel olarak bozulduğu, şiştiği, krista sayısının arttığı ancak; ilerleyen saatlerde normale döndüğü bilinmektedir. Karaciğer rejenerasyonu sırasında mitokondrilerin nasıl normale döndüğü ile ilgili moleküler mekanizmalar açık değildir. Mitokondriler, günümüzde, enerji üretimi dışında farklı mekanizmalarla da (mitofaji, mitokondriyal fizyon, kalsiyum homeostazisi Fe-S protein sentezi gibi) ilişkilidir. Bu nedenle çalışmamızda parsiyal hepatektomi ile tetiklenen karaciğer rejenerasyonunun 6, 12, 24. saatlerinde Drp1 gen ekspresyonu ve Drp1, Mul1 protein miktarları araştırıldı. Elde edilen veriler sonucunda; Mul1 protein miktarları, parsiyal hepatektomi ile tetiklenen rejenerasyon gruplarında, sham gruplarına göre düştü. *Drp1*'in, genel olarak, PH gruplarında düşmesine rağmen PH12. saatte hafif artış meydana geldi. Sonuç olarak; parsiyal hepatektomi ile tetiklenen karaciğer rejenerasyonu modelinde; rejenerasyonun 6, 12, 24. saatlerinde Mul1'in aktif olmadığı, Drp1'in Mul1'den ayrı olarak rol oynayabileceği belirlendi.

Investigation of Possible Mitochondrial Fission Mechanism in Liver Regeneration Triggered by Partial Hepatectomy

Keywords

Mitophagy,
Mitochondrial Fission,
Drp1,
Mul1,
Liver Regeneration,
Rat

Abstract: Liver regeneration is a complex mechanism in which a large number of complexes are involved. Regeneration is triggered by the removal of 70% of the liver, and the cells go back into the G0 phase after 1-2 divisions. It is known that during liver regeneration, mitochondria are deformed, swollen, increased crista. In the later hours of regeneration, it is observed that mitochondria return to normal. The molecular mechanisms involved in how mitochondria return to normal during liver regeneration are not clear. Mitochondria do not only produce energy; It is also associated with the mechanisms of mitophagy, mitochondrial fission, calcium homeostasis, Fe-S protein synthesis. In our study, Drp1 gene expression and Drp1, Mul1 protein amounts were examined according to 6, 12, 24 hours of regeneration. As a result of the data obtained; Mul1 protein amounts were decreased in the regeneration groups that triggered by partial hepatectomy compared to the sham groups. Drp1 expression and Drp1 protein quantities generally fall in PH groups, the slight increase in PH12 is interesting. As a result; In the liver regeneration model triggered by partial hepatectomy; it was determined that Mul1 was not active at 6, 12, and 24 hours of regeneration and Drp1 may play a role separately from Mul1.

1. Giriş

Karaciğerin 2/3'lük kısmının yani yaklaşık %70'inin cerrahi müdahaleyle çıkarılması (hepatektomi) yoluyla rejenerasyon mekanizmalarının tetiklendiği karaciğer rejenerasyon modeline 2/3 "Parsiyal (kısmi) Hepatektomi (PH) Modeli" ya da "%70 PH modeli" denir. 2/3 PH modeli ile tetiklenen karaciğer rejenerasyonu modelinde hücresel düzeyde çok sayıda karmaşık mekanizma görev alır [1]. Rejenerasyonun ilk saatlerinde salınan büyüme faktörleri aracılığıyla hepatositler ve diğer parankimal olmayan hücreler G0'dan G1 fazına geçer ve yaklaşık 4 saat sürer. Sonrasında hücreler S fazına geçer ve DNA replikasyonu başlar. 24. saatte en yüksek seviyesine ulaşır. Hepatositler bir veya iki mitoz geçirdikten sonra bölünme durur. Karaciğer farklılaşarak son halini alır ve rejenerasyon, sıçanlarda, 168 saatte tamamlanır [2, 3].

Hepatositler mitokondri bakımından zengindir. Mitokondrilerin yapı ve morfolojisinin rejenerasyon sırasında değiştiği bilinmektedir [4]. PH sonrası 24 saatlik rejenerasyon süresini kapsayan bir çalışmada; mitokondriler şişmiş, şekilsiz ve az kristaya sahip oldukları belirtilmiştir [4]. Başka bir çalışmada Karaciğer rejenerasyonu sırasında, DNA replikasyonu başlamadan önce mitokondri fonksiyonlarının bozulduğu belirlenmiştir [5]. PH sonrası 7-24 saatleri arasında ATP sentezinin düşük olduğu belirlenmiş ve mitokondrilerin fonksiyonlarının bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir [6]. Bu literatürlere göre rejenerasyonun ilk saatlerinde mitokondrinin yapısı ve fonksiyonu bozulduğu belirtilmektedir. Ancak rejenerasyonun 96. saatinde mitokondri yapılarının düzeldiği ve oksidatif stresin azaldığı bilinmektedir [5]. Rejenerasyonun ilerleyen saatlerinde mitokondri yapısının düzelmesi ve oksidatif stres hasarının azalmasını sağlayan mekanizmalar literatürde yer almamaktadır.

Mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1 (Mul1) aracılı mitofaji/mitondriyal fizyon mekanizmasıyla ilgili bilinenler oldukça sınırlıdır [7]. Mul1 aracılı mitofaji/mitokondriyal fizyon mekanizmasında, Dynamin Related Protein-1 (Drp1) başlıca düzenleyici olarak görev alır ve mitokondriyal fizyon markırı olarak da kullanılmaktadır. Mul1, Drp1'e Small ubiquitin like modifier (SUMO) molekülü ekleyerek mitokondriyal fizyonu tetikler. Mul1, Drp1'in SUMOlaşmasını, mitokondriyal fizyonu tetiklerken; Drp1, mitofusin2 (Mfn2)'e ubiquitin ekleyerek Mfn2'nin yıkılmasını sağlar. Mfn2 yıkıldığı için mitokondriyal fizyon engellenir. Mul1-aracılı mitokondriyal fizyon ile mitokondri ikiye bölünür ve hasarlı kısım mitofaji yoluyla sindirilmiş olur [8,9]. Mul1 aracılı mitofajiden önce bilinen ve en iyi tanımlanmış yolak Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase (PARKIN)/ PTEN Induced Kinase 1 (PINK1) aracılı mitofaji yolağıdır. Yapılan çalışmalar hücre içi sistemde öncelikli tercihin PARKIN/PINK1 aracılı

mitofaji mekanizmasının olduğunu göstermektedir. PARKIN/PINK1 aracılı mitofaji yolağının inaktif olduğu durumlarda Mul1 aracılı mitofaji yolağının tercih edilebileceği düşünülmektedir [10]. Özmen Yaylacı ve Canbek (2023)'in çalışmasında PH sonrası karaciğer rejenerasyonunun 0, 6, 12, 24, 48, 72. saatlerinde PARKIN ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir [11].

PH ile rejenerasyon modelinde bozulduğu bilinen mitokondriler, PARKIN/PINK1 aracılı mitofaji yolağına alternatif Mul1 aracılı mitofaji yoluyla ilişkili olabilir. Çalışmamızda parsiyal hepatektomi ile tetiklenen karaciğer rejenerasyonunun 6, 12, 24. saatlerinde Mul1 aracılı mitofaji/mitokondriyal fizyon mekanizmasının olası aktivitesi araştırılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1 Hayvan deneyleri

Çalışmada kullanılan dokular, daha önceki çalışmamıza [11] ait dokulardır. Özmen Yaylacı ve Canbek'e ait çalışmadan (2023) elde edilen PARKIN ve Mul1 ekspresyon verileri böyle bir çalışmanın kurgulanmasına yön vermiştir. Özmen Yaylacı ve Canbek'e ait çalışmanın (2023) yedek doku materyalleri kullanılarak bu çalışma gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla ayrı bir etik kurul kararı ESOĞU HADYEK'in 20.04.2022 tarihli 896 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 3 ana grup yer almaktadır. Grup I: Kontrol Grubu, Grup II: Sham (SH) Grupları (0, 6, 12, 24 saat), Grup III: PH Grupları (6, 12, 24 saat). Grup II ve Grup III de farklı rejenerasyon sürelerine göre alt gruplar (6, 12, 24 saat) oluşturulmuştur [11]. Grup I (kontrol) hayvanlarına herhangi bir cerrahi müdahale yapılmadan diseksiyonları gerçekleştirilmiştir [11]. Grup II (SH)'de bulunan sıçanlara laparotomi ardından karaciğerin 2/3'lük kısmını oluşturan sol lob ve median loblar, hepatektomi yapılacak gibi dışarı çıkarılmış; ancak hepatektomi yapılmadan geri kapatılmıştır. Belirtilen sürelerin (0, 6, 12, 24 saat) sonunda diseksiyonları gerçekleştirilmiştir [11]. Grup-III (PH)'de bulunan hayvanlara Higgins ve Anderson (1931)'un tekniğine göre hepatektomi uygulanmıştır [11, 12]. Kısaca sıçan karaciğerinin median lobu ve sol lobu çıkarılarak 3/0 ipek sütür ile bağlanmış ve keserek çıkarılmıştır. Geriye kalan karaciğerin 1/3'lük kısmı 6, 12, 24 saatlik sürelerle rejenerasyona bırakılmıştır. Belirtilen sürelerin sonunda diseksiyonları gerçekleştirilmiştir [11]. RT-PCR ve western blot analizleri için her grup/alt grup için 4 sıçan karaciğer dokuları kullanılmıştır.

2.2 RT-PCR analizi

Karaciğer Dokularından RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi:

Herbir sıçandan alınan karaciğer örneklerinden trizol (Thermo Fischer, Ref:15596026) kullanılarak RNA izole edilmiştir. Kısaca 0.5 gr tartılan dokular, ZrOB05-0,5mm RNase free boncuklar (Norgen P/N26231) ile trizol içerisinde homojenizatör (Next Advace Bullet Blender Storm 24) ile homojenizasyon gerçekleştirilmiştir. Kloroform eklenerek fazların oluşumu gözlenmiştir. En üstte yer alan RNA fazı ependorf tüplerine alınmıştır ve izopropanol eklenmiştir. Oluşan RNA çökeleği üzerine 1 ml %70'lik soğuk etanol eklenmiş ve santrifüjledikten sonra üstteki etanol atılmıştır. Örneklerdeki etanol 37°C'de etüvde bekletildikten sonra 100ul RNase free su eklenmiştir. RNA miktarları nanodropta ölçülmüştür (Thermo Scientific™ NanoDrop 2000). RNA örnekleri 200 ng/ul'ye eşitlenmiştir. Örnekler üretici firmanın kit protokolü takip edilerek cDNA'ya çevrilmiştir (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Cat No:K1621, Thermo Fischer).

Drp1 Gen ekspresyonu analizleri, FastStart Essential DNA Green Master kit (Roche, 06402712001) kullanılarak Step One Plus RT-PCR cihazı (Applied BioScience) kullanılarak kit protokolüne uygun gerçekleştirilmiştir. Endojen kontrol geni olarak Gapdh kullanılmıştır. Gapdh ve Drp1'e ait primer dizileri Tablo 1.1'de verilmiştir.

Gen	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
Gapdh	AGACAGCCGCATCTTCTTGT	CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT
Drp1	CGTGATCCCGTCATCAAT	TCAACTCCATTTCTTCTCCTGT

Tablo1.1. Çalışmada kullanılan GAPDH ve Drp1 gen primerlerinin forward ve reverse dizileri

RT-PCR analizleri sonrası gen ekspresyonu farklılıklarının hesaplanmasında Livak metodu kullanılmıştır [13]. Referans gen GAPDH kullanılmıştır.

2.3 Western blot analizleri

Drp1 ve Mul1 protein miktarları western blot ile analiz edilmiştir. Yaklaşık 350 mg tartılan karaciğer örnekleri proteaz inhibitör kokteyli (CST, 5871) ve PMSF (CST, 8553) eklenmiş RIPA buffer (CST, 9806)da homojenize edildi. Protein miktarları her bir örnek için 20 µg a eşitlenmiştir.

Denatürasyon ve numune yüklemek için Blue Loading Buffer Pack (CST, 7722) kullanılmıştır. Örnekler 100 °C'de denatüre edilmiştir.

Örnekler SDS jele yüklenerek 70V'da yaklaşık 2 saat 30 dk yürütülmüştür. Yarı kuru sistem kullanılarak proteinler jelden nitroselüloz membrana (Biorad, 1620114) aktarılmıştır (Biometra Fasblot cihazı,

Analytik jena, Almanya). Membran +4°C'de bir gece bloklama solüsyonu içerisinde (%5 yağsız süt tozu TBST Solüsyonu) bekletilmiştir. Daha sonra membran 1:1000 oranında sulandırılmış Mul1 primer antikoru (ProteinTech, 16133-1-AP-20UL) veya Drp1 primer antikoru (Cell Signaling, 8520S) solüsyonu eklenerek 1 gece +4 °C'de bekletilmiştir. Membran, 3 kez yıkama işleminden sonra 1:2000 oranında seyreltilen sekonder antikoru (CST, 7074S) ile 1 saat muamele edilmiştir. Bantlar, ECL (Biorad, 1705061) ile Gel Logic Imaging system (Kodak) kullanılarak görüntülenmiştir. Her bir membranda bulunan bandın sinyal yoğunluğu (signal intensity) GelQuant.NET programı kullanılarak ölçülmüş ve bu değerler grafikte gösterilmiştir.

2.4 İstatistiksel değerlendirme

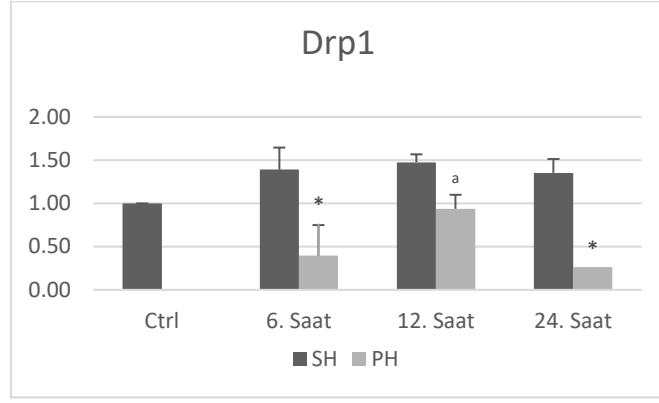
Çalışmalarımız sonucunda; RT-PCR verilerinin istatistiksel analizlerinde "GraphPad Prism 8" yazılımı kullanılmıştır ve ΔC_t değerleri kullanılarak ANOVA Bonferonni Testi uygulanmıştır [14]. Tüm analiz sonuçlarında $p \leq 0.05$ göre anlamlı kabul edilmiş ve $\pm SD$ kullanılmıştır.

3. Bulgular

Bu çalışmada kullanılan karaciğer dokularına ait rejenerasyon ve proliferasyon oranları saatlere göre önceki çalışmamızda verilmiştir [11].

Drp1 ekspresyonları, PH sonrası rejenerasyon saatlerine göre (6, 12, 24 saat) analiz edilmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. SH grupları kendi içinde kontrol grubuyla birlikte değerlendirildiğinde; SH grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 3.1). PH grupları kendi içinde kontrol grubuyla birlikte Drp1 ekspresyonu bakımından değerlendirildiğinde; kontrol, PH6 ve PH12 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak PH12 grubunda meydana gelen Drp1 gen ekspresyonu artışı PH24'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.1).

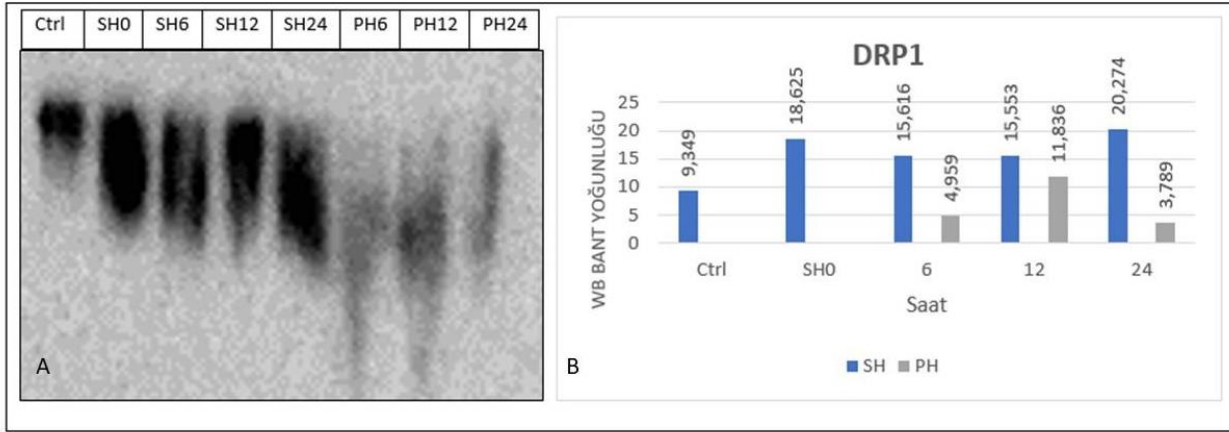
Ayrıca aynı saatteki PH grupları ile SH grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında; tüm PH gruplarında, aynı saatteki SH gruplarına göre Drp1 ekspresyonlarında düşüş gözlenmiştir. PH gruplarının 6. ve 24. saatlerinde meydana gelen Drp1 ekspresyonları düşüşü, aynı saate denk gelen SH gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3.1).



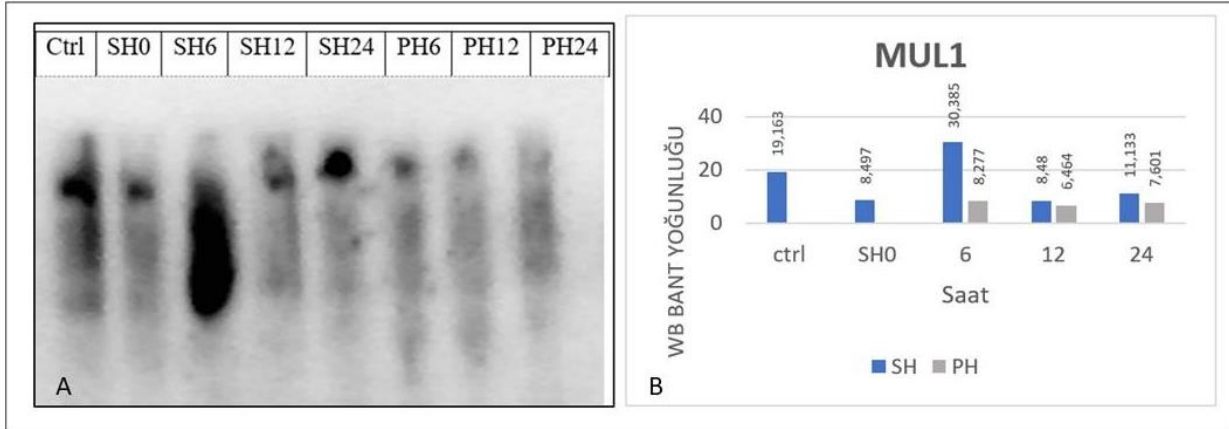
Şekil 3.1. Drp1 geninin saatlere göre ekspresyonu (n=4) (PH grupları, aynı saatteki SH gruplarına göre* P<0.05). (PH grupları kendi içinde karşılaştırıldığında; PH24'e göre; ^a p<0.05). ANOVA Bonferonni testi kullanıldı.

Drp1 western blot analiz sonuçları değerlendirildiğinde; PH gruplarında, SH gruplarına göre Drp1 protein miktarının düştüğü gözlenmiştir (Şekil 3.2). Drp1 protein miktarları, PH grupları arasında değerlendirildiğinde; PH12'de hafif artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.2). Drp1 western blot analiz sonuçlarıyla gen ekspresyonu analiz sonuçları birbiriyle uyumludur (Şekil 3.2).

Mul1'in western blot analiz sonuçları değerlendirildiğinde; SH grubu ile karşılaştırıldığında, PH gruplarında Mul1 protein miktarında düşüş belirlendi. Tüm gruplar içinde SH6 grubunda Mul1 miktarı en fazla bulundu (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Drp1 saatlere göre protein miktarları. PH: Parsiyal Hepatektomi A. Jel Görüntüsü B.Bant yoğunluklarına göre oluşturulan grafik



Şekil 3.3. Mul1 proteininin saatlere göre miktarları. PH: Parsiyal Hepatektomi A. Jel Görüntüsü B. Bant yoğunluklarına göre oluşturulan grafik

4. Tartışma ve Sonuç

Mitokondriyal fizyon, intra-mitokondriyal membranın (IMM) takibinde dış (outer) mitokondriyal membranın (OMM) ayrılmasıyla, mitokondrinin boğumlanmasıdır. IMM boğumlanması ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır; ancak OMM boğumlanmasında Drp1'in görev aldığı bilinmektedir. Drp1 GTPaz proteinlerindendir. Drp1 dışında Drp1 adaptör proteinleri olan FIS1, MFF, ve MiDler de rol oynamaktadır [15].

Çalışmamızda Drp1 ekspresyonunun SH gruplarında kontrol gruplarına benzer olduğu ancak PH gruplarında düşük olduğu gözlenmiştir. PH grupları, kontrol grubuyla birlikte kendi içinde değerlendirildiğinde PH12 grubunda Drp1 artışı anlamlı bulunmuştur. Yapılan literatür taramalarında; karaciğer rejenerasyonu üzerine benzer bir bildiriye rastlanmıştır. Söz konusu çalışmada; %70 PH sonrası rejenerasyon sürecinde Drp1, Fis1 ve Mfn1 ekspresyonlarının arttığı belirtilmiş ancak; rejenerasyonun hangi saatinde olduğu açıklanmamıştır [16].

Mul1 aracılı mitofaji/mitokondriyal fizyon mekanizmasında Mul1, Drp1 ile birlikte görev almaktadır [8, 9]. Ancak son yapılan araştırmalar Drp1'in Mul1 aktivasyonunun baskılandığı farklı mitofaji mekanizmasıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir [17].

Çalışmamızda SH grupları ve PH grupları değerlendirildiğinde; Mul1 ve Drp1 miktarları, SH gruplarında kontrol gruplarına yakın iken; PH gruplarında düşüktür. Son yapılan çalışmalar normoksi koşullarının aksine hipoksi koşullarında Mul1'in ters yönde etki gösterebileceğini vurgulamaktadır. Hipoksi koşullarında Mul1'in ubiquitinasyon yoluyla yıkıldığı ve Drp1'in hipoksik koşullar için gerekli olduğu belirtilmektedir [17].

Başka bir çalışmada; PC12 hücrelerinde iskemik koşullar taklit edilerek ve Mul1 ekspresyonunun RNAi aracılığıyla artması sağlanarak; artmış Mul1 miktarının, hipoksik koşullardaki olası etkisi değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmada; hipoksi koşullarında arttırılmış Mul1 ekspresyonunun proliferasyonu durdurucu yönde etki ettiği, hücrelerin G0/G1 geçişinde durduğu ve apoptozun teşvik edilmesiyle açıklanmıştır. Doayısıyla hipoksi koşullarında Mul1 miktarının azalması proliferasyon için ve G0/G1 kontrol noktasının aşılabilmesi için gerekli görünmektedir [18]. Bu durum PH gruplarında Mul1'in niçin düştüğünü açıklamaktadır.

Karaciğer rejenerasyonu sırasında hipoksiye işaret eden çok sayıda makaleye rastlanmıştır [19; 20]. Bu makalelerde hepatektomi işlemi ile birlikte karaciğerin kalan loblarında arteriyel kan basıncının

artmasına rağmen portal basıncın azalmasından kaynaklı hipoksi olabileceği beyan edilmektedir [20].

Bazı araştırmalar hipoksinin karaciğer rejenerasyonunu artırdığı yönündeyken [21]; bazı çalışmalar da hiperbarik oksijenin karaciğer rejenerasyonunu artırdığı yönündedir. Karaciğer rejenerasyonu sırasında hipoksi mekanizmalarının aktivasyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmasıyla birlikte; 2005 yılında yapılan bir çalışmada %70 PH sonrası, Hypoxia Inducible Factor-1 α (Hif1 α)'nın ekspresyonunun ve proteinin miktarının arttığı gösterilmiştir [22]. Hif1 α , normokside, hücre içinde sürekli yıkılırken, hipoksida stabil hale geçmektedir [22]. Çalışmamızda Mul1 miktarının PH gruplarında düşmesi; rejenerasyon sırasında meydana geldiği düşünülen hipoksik koşullarda [19, 20] Mul1'in olası antiproliferatif etkisini [17] bastırmak için olabilir. Rejenerasyon sırasında hepatositlerin proliferasyona devam etmesi gerekir ve hipoksik ortamda antiproliferatif özellik kazanan Mul1 ekspresyonunun düşürülmesi hücreler için mantıklı bir tercih gibi görünmektedir. Bununla birlikte; PH sonrası 12. saatte Mul1 miktarı düşükken; Drp1'in artması ise hipoksik koşullarda Mul1 inhibisyonu ile ilişkili Drp1 aktivasyonu ile ilişkili farklı bir mitofaji mekanizmasıyla [17] ilişkilendirilebilir. Ancak elimizdeki sınırlı veriyle kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PH ile tetiklenen karaciğer rejenerasyonunun 6, 12, 24. saatlerinde Mul1'in aktif olmaması, Mul1 aracılı mitofaji/mitokondriyal fizyon mekanizmasının bu sürelerde etkili olmadığına işaret etmektedir. Ancak Drp1'in PH12. saatteki hafif artışı, karaciğer rejenerasyonunda Drp1 ile ilişkili farklı mekanizmaların aktif olabileceğini düşündürmektedir.

Teşekkür

Bu araştırma Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: FEF19001.22.005)

Etik Beyanı/Declaration of Ethical Code

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Bu çalışmanın etik kurul kararı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi HADYEK'in 20.04.2022 tarihli 896 karar numaralı izni ile alınmıştır.

Kaynakça

- [1] Chen, S., Zheng, J., Hao, Q., Yang, S., Wang, J., Chen, H., Chen, L., Zhou, Y., Yu, C., Jiao, B., Cai, Z., 2010. p53-insensitive PUMA down-regulation is essential in the early phase of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Journal of Hepatology*, 52, 864–71.
- [2] Fausto, N. 2000. Liver regeneration. *Journal of Hepatology*, 32, 19–31.
- [3] Starkel, P., De Saeger, C., Sempoux, C., Legrand, E., Leclercq, I., Horsmans, Y., 2005. Blunted DNA synthesis and delayed S-phase entry following inhibition of Cdk2 activity in the regenerating rat liver. *Laboratory Investigation*, 85(4), 562–571.
- [4] Viragh, S., Bartok, I., 1966, An electron microscopic study of the regeneration of the liver following partial hepatectomy. *The Journal of Laryngology & Otology*, 549(5), 825-839.
- [5] Ferri, D., Moro, L., Mastrodonato, M., Capuano, F., Marra, E., Liquori, G.E., Greco, M., 2005. Ultrastructural zonal heterogeneity of hepatocytes and mitochondria within the hepatic acinus during liver regeneration after partial hepatectomy. *Biology of the Cell*, 97(4), 277–288.
- [6] Guerrieri, F., Vendemiale, G., Grattagliano, I., Cocco, T., Pellicchia, G vd., 1999, Mitochondrial Oxidative Alterations Following Partial Hepatectomy, *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1-2), 34–41.
- [7] Choubey V., Zeb A, Kaasik A., 2022. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy. *Cells* 11(1):1-38.
- [8] Peng, J., Ren, K. Di., Yang, J., Luo, XJ., 2016. Mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1: A key enzyme in regulation of mitochondrial dynamics and functions, *Mitochondrion*, 28, 49–53.
- [9] Youle, R. J., Van Der Bliek, A. M., 2012. Mitochondrial fission, fusion and stress. *Science*, 337(6098):1062–1065.
- [10] Villa, E., Marchetti, S., Ricci, J. E., 2018. No Parkin zone: Mitophagy without Parkin. *Trends in Cell Biology*, 28(11), 882–895.
- [11] Ozmen Yaylaci A, Canbek M., 2023. The role of ubiquitin signaling pathway on liver regeneration in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478, 131e47.
- [12] Higgins, GM, Anderson, RM, 1931. Experimental pathology of liver. I. Restroation of liver white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.*, 12, 186–202.
- [13] Livak, K. J., Schmittgen, T. D., 2001. Analysis of relative gene expression data using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCt} Method. *Methods*, 25, 402–408.
- [14] Fernandes, K. A., Harder, J. M., Kim, J., Libby, R. T., 2013. JUN regulates early transcriptional responses to axonal injury in retinal ganglion cells. *Experimental Eye Research*, 112, 106–117.
- [15] Yang D., Ying J., Wang X., Zhao T., Yoon, S., Fang, Y., Zheng, Q., Liu, X., Yu, W., Hua, F., 2021. Mitochondrial Dynamics: A Key role in neurodegeneration and a potential target for neurodegenerative disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15 (654785), 1-13.
- [16] Zhong Z., Rehman H., Krishnasamy Y., Liu, Q., Shi, Y., Schnellmann, RG., 2011. Alterations of mitochondrial homeostasis after ischemia/reperfusion (IR) and partial hepatectomy (PHX) in mice. *Experimental Biology 2011 Meeting Abstracts*, 25(S1).
- [17] Chen CW, Su C, Huang CY, Huang XY, Cuili X, Chao T, Fan CH, Ting CW, Tsai YW, Yang KC, Yeh TY, Hsieh ST, Chen YJ, Feng Y, Hunter T, Chang ZF., 2024. NME3 is a gatekeeper for DRP1-dependent mitophagy in hypoxia, *Nature Communications*,
- [18] Liu Q, Dong Q 2020. NR4A2 Exacerbates cerebral ischemic brain injury via modulating microRNA-652/Mul1 pathway, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16:2285-2296.
- [19] Michalopoulos GK, 2007. Liver regeneration, *Journal of Cellular Physiology*, Mini Review.
- [20] He S, Atkinson C, Qiao F, Cianflone K, Chen X, Tomlinson S, 2009. A complement-dependent balance between hepatic ischemia/reperfusion injury and liver regeneration in mice, *The Journal of Clinical Investigation*, The Journal of Clinical Investigation, 19(8):2304-2316.
- [21] Schadde E, Tsatsaris C, Swiderska-Syn M, Breitenstein Urner M, Schimmer R, Booya C, Z'graggen BR, Wenger RH, Spahn DR, Hertl M, Knechtle S, Diehl AM, Schläpfer M, Beck-Schimmer B, 2016. Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration, *sURGERY*, 161(3):671-678.
- [22] Maeno H, Ono T, Dhar DK, Sato T, Yamanoi A, Nagasue N. 2005. Expression of hypoxia inducible factor-1a during liver regeneration induced by partial hepatectomy in rats, *Liver International*, 25:1002-1009.