

E-ISSN 2458-9411

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

Fen Fakültesi

Fen Dergisi

1981'den beri Sayısal bilimlerin tüm ana bilim dallarına hizmet vermektedir.

Selçuk University

Faculty of Science

Journal of Science

Cilt / Volume 49

Sayı / Issue 1

Nisan / April 2023



**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ
FEN DERGİSİ**

SELÇUK UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE FACULTY

1981'den beri Sayısal bilimlerin tüm ana bilim dallarına hizmet vermektedir.
Since 1981, devoted in all branches of Science.

e-ISSN: 2458-9411

DERGİ SAHİBİ / JOURNAL OWNER

Dr. Semahat Küçükkolbaşı
(Fen Fakültesi Dekanlığı Adına / On behalf of the Dean of the Faculty of Science)

EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor-in-Chief

Dr. İsmail Tarhan, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3353-8635, ismtarhan@gmail.com

Alan Editörleri / Associate Editors

Dr. İsmail Kınacı, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0002-0992-4133, ikinaci@selcuk.edu.tr,
Alan: Aktüerya / Actuary

Dr. Emre Aslan, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7672-2873, emreaslan89@gmail.com,
Alan: Biyokimya / Biochemistry

Dr. Gökhan Zengin, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6548-7823,
gokhanzengin@selcuk.edu.tr, Alan: Biyoloji / Biology

Dr. Deniz Ulukuş, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9627-5492, dulukus@selcuk.edu.tr
Alan: Biyoteknoloji / Biotechnology

Dr. Halit Çavuşoğlu, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7215-651X,
hcavusoglu@selcuk.edu.tr, Alan: Fizik / Physics

Dr. Yunus Akdoğan, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3520-7493, yakdogan@selcuk.edu.tr
Alan: İstatistik / Statistics

Dr. Ahmet N. Kurşunlu, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5490-668X,
ankursunlu@hotmail.com, Alan: Kimya / Chemistry

Dr. Özlem Acar, Selçuk Üniversitesi, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6052-4357, ozlem.acar@selcuk.edu.tr
Alan: Matematik / Mathematics

Danışma Kurulu / Advisory Board

Dr. Adnan Kenar, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-2865-7966, kenar@science.ankara.edu.tr

Dr. Buğra Saraçoğlu, Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0003-1713-2862, bugrasarak@selcuk.edu.tr

Dr. Calogero Vetro, Degli Studi di Palermo Üniversitesi, Matematik Bölümü, İtalya,
ORCID: 0000-0001-5836-6847, calogero.vetro@unipa.it

Dr. İmren Hatay Patır, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0003-2937-6557, imrenhatay@selcuk.edu.tr

Dr. Nihal Büyükçizmeci, Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-6030-9574, nihal@selcuk.edu.tr

Dr. Pınar Esra Erden, Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Polatlı Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,
Türkiye, ORCID: 0000-0001-5153-8319, pinar.erden@hbv.edu.tr

Dr. Sedat Ballıkaya, İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-0588-2212, ballikaya@istanbul.edu.tr

Dr. Vasile Berinde, Universitatea de Nord din Baia Mare, Matematik ve Bilgisayar Bilimi Bölümü, Romanya,
ORCID: 0000-0002-3677-795X, vasile.berinde@mi.utcluj.ro

Dr. Yavuz Bağcı, Selçuk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-2343-3672, ybagci@selcuk.edu.tr

İletişim / Correspondence

Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı
Alaeddin Keykubat Kampusu, Selçuklu, 42130, Konya

Tel / Phone: +90 332 223 8853
Faks / Fax: +90 332 2412499

Web

<http://dergipark.gov.tr/sufefd>

E-posta / E-mail

index.sufefd@selcuk.edu.tr / selcukfendergi@gmail.com

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ FEN DERGİSİ YAYIN İLKELERİ

Makaleler, A4 (210 mmx297 mm) boyutunda 12 punto Times New Roman yazı tipinde ve çift satır aralıklı yazılmalıdır. Sayfanın sağında, solunda, altında ve üstünde 2.5'er cm boşluk bırakılmalı ve yazılar sağa-sola dayalı olmalıdır. Makalenin her sayfası ve satırları numaralandırılmalıdır. Yazar ad(lar)ı açık olarak yazılmalı ve akademik unvan belirtilmemelidir. Türkçe hazırlanan makaleler Türk Dil Kurumu'nun son yazım kılavuzu dikkate alınarak yazılmalıdır.

Makale: Türkçe Başlık, Türkçe Öz, Anahtar Kelimeler, İngilizce Başlık, İngilizce Abstract, İngilizce Keywords, Giriş, Materyal ve Metot, Araştırma Sonuçları, Tartışma, Teşekkür (varsa), 6. Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bölüm adları koyu yazılmalıdır. Varsa her bir şekil ve tablolar makale içerisinde bahsedildikleri yerden sonra sırayla yerleştirilmelidir. Makale sonunda; Araştırmacıların Katkı Oranı beyanı, varsa Destek ve Teşekkür Beyanı, Çatışma Beyanına yer verilmelidir.

Başlık: Kısa ve açıklayıcı olmalı, 14 punto ve koyu, kelimelerin ilk harfi büyük olmalı, ortalanarak yazılmalı ve 15 kelimeyi geçmemelidir. İngilizce başlık Türkçe başlığı tam olarak karşılmalı, 14 punto ve koyu yazılmalıdır.

Öz: Türkçe ve İngilizce özlerin her biri 300 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özlere sırasıyla "Öz" ve "Abstract" kelimeleri kullanılmalıdır. Öz, çalışmanın amacını, nasıl yapıldığını, sonuçları ve sonuçlar üzerine yazar(lar)ın yaptığı değerlendirmeleri içermelidir. Öz ve Abstract kısımlarında kesinlikle referans kullanılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Özlerin 1 satır altına, her anahtar kelimenin ilk harfi büyük diğerleri küçük harflerle, mümkünse başlıkta kullanılmayan, çalışmayı en iyi biçimde tanımlayacak en fazla 6 anahtar kelime yazılmalıdır.

Giriş: Bu bölümde; çalışma konusu, gerekçesi, konu ile doğrudan ilgili önceki çalışmalar ve çalışmanın amacı verilmelidir.

Materyal ve Metot: Bu bölümde; makalede kullanılan materyal ve metot açıkça belirtilmelidir.

Araştırma Sonuçları: Elde edilen sonuçlar verilmeli, gerekirse çizelge, şekil ve grafiklerle desteklenerek bulgular açıklanmalıdır. Elde edilen bulgular tekrardan kaçınılması amacıyla ya çizelge ya da grafik olarak verilmelidir. İstatistikî olarak önemli bulunan faktörler, uygulanan istatistik analiz tekniğine uygun karşılaştırma yöntemi ile yorumlanarak ilgili istatistikler üzerinde harflendirme yapılmalıdır. İstatistikî analiz yönteminin doğru seçilmediği ve/ya analiz gereği gibi yapılmadığı durumlarda editörler kurulu makaleyi değerlendirme dışında tutabilir.

Tartışma: Bulgular çalışma ile ilgili güncel makalelerle tartışılmalı, ancak gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Bulguların başka araştırmalarla benzerlik ve farklılıkları verilmeli, nedenleri açıklanmalıdır.

Teşekkür: Mümkün olduğunca kısa olmalı ve yapılan katkı ifade edilerek verilmelidir.

Kaynaklar: Atıflar ve kaynakçanın Endnote programı ile hazırlanması gerekmektedir. Dergimize ait endnote stil dosyaları, Türkçe ve İngilizce makaleler için ayrı olarak dosya yükleme aşamasında indirme linkleri ile paylaşılmıştır.

Kaynaklar listesi yazılırken, birinci yazar Soyadına göre alfabetik sıralanmalı, ilk satırdan sonraki satırlar 1.0 cm sağdan başlamalıdır. Aynı yazar/yazarların farklı eserleri eski tarihliden başlayarak, aynı tarihli eserler tek yazarlıdan başlayarak sıralanmalıdır. Kaynaklar, mümkün olduğunca orijinal dilinde sunulmalıdır. Orijinal dilinde verilemeyen kaynaklar, Türkçe veya İngilizce olarak verilebilir. Ancak bu durumda kaynağın orijinal dili parantez içerisinde belirtilmelidir.

• Kaynak bir makale ise: Yazarın soyadı, adının baş harfleri., yılı, makalenin başlığı, derginin adı (italik), cilt numarası (varsa no), sayfa aralığı.

Özgören, M., 2006, Flow Structure in the downstream of square and circular cylinders, Flow Measurement and Instrumentation, 17 (4), 225-235.

• Kaynak bir kitap ise: Yazarın soyadı, adının baş harfleri(leri), yılı, kitabın adı, cilt numarası, varsa editör(ler) / çeviri editörleri, yayımlayan yer (italik), yayımlandığı yer, sayfa aralığı.

Dasgupta, D., 1998, Artificial immune systems and their applications, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 45-52.

Not: Çeviri kitaplarında orijinal kitabın değil çeviri kitabın yayın tarihi esas alınacaktır.

• Kaynak basılmış tez ise: Yazarın soyadı, adının baş harfleri(leri). (yılı), Tezin adı", Tezin Cinsi (Yüksek lisans/doktora), Tezin Sunulduğu Enstitü (italik), sunulduğu yer, sayfa aralığı.

• Kaynak kongreden alınmış ise: Yazarın soyadı, adının baş harfleri(ler)., yılı, Tebliğ Adı, kongre, seminer veya konferansın adı (italik), yapıldığı yer, bildiri kitabında yer aldığı sayfa aralığı.

Güneş, S. ve Polat, K., 2009, Elektrokardiyogram (EKG) aritmi teşhisinde en az kareli destek vektör makinaları kullanımına dayalı medikal teşhis destek sistemi, 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BIYOMUT-2009, İstanbul, 170-173.

• Kaynak rapordan alınmış ise: Yazarın soyadı, adının baş harfleri(leri) (raporu hazırlayan tüzel kişi ise kuruluşun adı), yılı, raporun adı, raporu hazırlayan kuruluşun kısa adı ve rapor numarası (italik), yayımlandığı yer (italik), sayfa aralığı.

De Castro, L. N. and Von Zuben, F. J., 2000, Artificial immune systems: Part I- Basic theory and applications, DCA-RT 02/00, Brasil, 23-28.

• Kaynak aktüel dergi ve gazete haberinden alınmış ise:

Corliss, R., 1993, Pacific Overtures Times, 142 (11), 68-70.

• Kaynak yazarı bilinmeyen ulusal bir çalışmadan alınmış ise:

Anonim, 2006, Tarım istatistikleri özeti, DİE Yayınları, No;12, Ankara, 22-23.

• Kaynak yazarı bilinmeyen yabancı bir çalışmadan alınmış ise:

Anonymous, 1989, Farm accountancy data network, an A-Z of methodology, Commission Report of the EC, Brussels, 16-19.

• Eğer aynı yazarın aynı yılda basılmış birden fazla yayını kullanılmışsa basım yıllarının sonuna alfabetik bir karakter ilave edilir. Örneğin aynı yazarın (ların) 2003 yılındaki üç yayını için (2003a, 2003b, 2003c) şeklinde gösteriniz.

• Haritalar için gösterim

Yazarın soyadı, adının baş harf(ler)i., yılı, Başlık, Ölçek, Basım Yeri:Yayınevi.

Mason, J., 1832, Map of the countries lying between Spain and India, 1:8.000.000, London: Ordnance Survey.

• Web sayfaları için gösterim

Yazarın soyadı, adının baş harf(ler)i., yılı, Başlık [online], (Edition), Yayın Yeri, Web adresi:URL [Ziyaret Tarihi].

Holland, M., 2002, Guide to citing Internet sources [online], Poole, Bournemouth University,http://www.bournemouth.ac.uk/library/using/guide_to_citing_internet_sourc.html [Ziyaret Tarihi: 4 Kasım 2002].

Şekiller ve Tablolar: Şekil, grafik, fotoğraf ve benzerleri "Şekil", sayısal değerler ise "Tablo" olarak belirtilmelidir. Tüm şekil ve tablolar makalenin içine yerleştirilmelidir. Şekil ve tabloların boyu tek sayfa düzeninde en fazla 16x20 cm ve çift sütun düzeninde ise genişliği en fazla 8 cm olmalıdır. Şekil ve tabloların boyutu baskıda çıkabilecek çözünürlükte olmalıdır. Araştırma sonuçlarını destekleyici nitelikteki resimler 600 dpi çözünürlüğünde "jpg" formatında olmalıdır. Her tablo ve şekle metin içerisinde atıf yapılmalıdır. Tüm tablo ve şekiller makale boyunca sırayla numaralandırılmalıdır (Tablo 1 ve Şekil 1). Tablo ve şekil başlıkları ve açıklamaları kısa ve öz olmalıdır. Şekil ve tablo başlık yazıları 10 punto, şekil ve tabloların içindeki yazılar 9 punto, tablo altı yazılar 8 punto Times New Roman yazı karakterinde olmalıdır. Tablo ve şekillerde kısaltmalar kullanılmış ise hemen altına bu kısaltmalar açıklanmalıdır.

Birimler: Tüm makalelerde SI (System International d'Units) ölçüm birimleri kullanılmalıdır. Ondalık kesir olarak nokta kullanılmalıdır (1,25 yerine 1.25 gibi). Birimlerde "/" kullanılmamalı ve birimler arasında bir boşluk verilmelidir (m/s yerine $m s^{-1}$, J/s yerine $J s^{-1}$, kg m/s² yerine $kg m s^{-2}$ gibi). Sayı ile sembol arasında bir boşluk bırakılmalıdır (4 kg N ha⁻¹, 3 kg m⁻¹ s⁻², 20 N m, 1000 s⁻¹, 100 kPa, 22 °C gibi). Bu kuralın istisnaları düzlemsel açılar için kullanılan derece, dakika ve saniye sembolleridir (°, ' ve "). Bunlar sayıdan hemen sonra konmalıdır (10°, 45', 60" gibi). Litrenin kısaltması "l" olarak belirtilmelidir. Cümle sonunda değillerse sembollerin sonuna nokta konulmamalıdır (kg, değil kg).

Formüller: Formüller numaralandırılmalı ve formül numarası formülün yanına sağa dayalı olarak parantez içinde gösterilmelidir. Formüllerin yazılmasında Word matematik işlemcisi kullanılmalı, ana karakterler 12 punto, değişkenler italik, rakamlar ve matematiksel ifadeler düz olarak verilmelidir. Metin içerisinde atfı yapılacaksa "Eşitlik 1" biçiminde verilmelidir (...ilişkin model, Eşitlik 1' de verilmiştir).

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ
FEN DERGİSİ**

SELÇUK UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE FACULTY

e-ISSN: 2458-9411
Cilt 49, Sayı 1, Nisan 2023
Volume 49, Issue 1, April 2023

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Derleme Makaleleri / Review Articles

Apoptozis	1-10
Apoptosis	
Derya Okuyan	
Nanopartiküllerin tarımsal bilimlerdeki önemi ve kullanım alanları	11-17
Importance of nanoparticles in agricultural science and their use areas	
F. Şeyma Gökdemir, Merve Gündoğdu, Sümeyye Muftareviç, Ayşenur Sunar, Füsun Eyidoğan	



Mevcut sayıya ait içindekiler listesine [DergiPark](#) üzerinden ulaşılabilir

Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi

Dergi web sayfası: dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd



Derleme Makale

Apoptozis

Derya Okuyan ^{a,1*}

^a Laborant ve Veteriner Sağlık Pr., Susurluk Meslek Yüksekokulu, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi, Bandırma, Türkiye, ror.org/02mtr7g38

MAKALE BİLGİSİ

Makale Geçmişi

Geliş 27 Kasım 2022
Revizyon 13 Mart 2023
Kabul 30 Mart 2023

Anahtar Kelimeler

Programlanmış hücre ölümü
Kanser
Ekstrinsik yolak
İntrinsik yolak

ÖZ

Apoptoz, programlı hücre ölümü olarak bilinen enerji gerektiren fizyolojik bir süreçtir ayrıca apoptoz embriyolojik gelişim ve erişkin dokuların devamlılığında kritik rol oynar. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptoz, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış ya da hasarlı hücreleri genetik düzeyde de kontrol ederek yok eden bir mekanizmadır. Apoptoz hızının bozulduğu, yavaşladığı veya arttığı durumlarda çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Apoptosis süreci genotoksik stres gibi hücre içinden gelen sinyaller veya ligandların hücre yüzeyi ölüm reseptörlerine bağlanması gibi dışsal sinyaller tarafından tetiklenebilir. Apoptosis mekanizması, çeşitli proteinleri ve molekülleri içerir. Apoptotik hücre ölümü mekanizmasındaki kuralsızlaştırma, kanserin ayırt edici özelliğidir. Apoptoz değişikliği sadece tümör gelişimi ve ilerlemesinden değil, aynı zamanda tedavilere karşı tümör direncinden de sorumludur. Şu anda klinik onkolojide kullanılan çoğu antikanser ilacı, kanser hücresi ölümünü tetiklemek için bozulmamış apoptotik sinyal yollarından yararlanır. Bu derlemede, apoptosisin tümör indükleyici ve ayrıca tümör baskılayıcı genlerdeki etkileri ve kanserdeki fonksiyonel özellikleri genel hatlarıyla ifade edilmiştir.

Review Article

Apoptosis

ARTICLE INFO

Article History

Received 27 November 2022
Revised 13 March 2023
Accepted 30 March 2023

Keywords

Programmed cell death
Cancer
Extrinsic pathway
Intrinsic pathway

ABSTRACT

Apoptosis is an energy-requiring physiological process known as programmed cell death, and apoptosis plays a critical role in embryological development and maintenance of adult tissues. Apoptosis, known as programmed cell death, is a mechanism that controls and destroys cells that the organism does not need, that have completed their biological task or that are damaged at the genetic level. Various diseases occur when the rate of apoptosis is impaired, slowed down or increased. The apoptosis process can be triggered by intracellular signals, such as genotoxic stress, or by extrinsic signals, such as ligands binding to cell surface death receptors. The mechanism of apoptosis involves various proteins and molecules. Deregulation in the mechanism of apoptotic cell death is the hallmark of cancer. Apoptosis alteration is responsible not only for tumor development and progression, but also for tumor resistance to treatments. Most anticancer drugs currently used in clinical oncology exploit intact apoptotic signaling pathways to induce cancer cell death. In this review, the effects of apoptosis on tumor-inducing and tumor suppressor genes and its functional properties in cancer are outlined.

* Sorumlu Yazar

E-posta adresleri: dokuyan@bandirma.edu.tr (D. Okuyan)

¹ ORCID: 0000-0001-6758-8556

Doi: [10.35238/sufefd.1210651](https://doi.org/10.35238/sufefd.1210651)

E-ISSN: 2458-9411

Atıf / Cite as

Okuyan, Derya. "Apoptozis". *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi* 49 (1) 2023, 1-10.
10.35238/sufefd.1210651

Makale Bilgisi Article Information

Makale Türü Article Type

Derleme Review

Geliş Tarihi Date Received

27 Kasım 2022 27 November 2022

Revizyon Tarihi Date Revised

13 Mart 2023 13 March 2023

Kabul Tarihi Date Accepted

30 Mart 2023 30 March 2023

Yayın Tarihi Date Published

10 Nisan 2023 10 April 2023

Değerlendirme Review Process

İki Dış Hakem, Çift Taraflı Körleme Two External Reviewers, Double-Blind Peer Review

Etik Beyan Ethical Statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur (Derya Okuyan). It is declared that scientific and ethical principles have been followed while carrying out and writing this study and that all the sources used have been properly cited (Derya Okuyan).

İntihal Kontrolü Plagiarism Check

Bu makale, iTenticate yazılımı ile taranmış ve intihal tespit edilmemiştir. This article has been scanned with iTenticate Software and no plagiarism detected.

Çıkar Çatışması Conflict of Interest

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkiliyor gibi görünebilecek bilinen hiçbir rakip mali çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan ederler. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Finansman Funding

Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır. No external funding has been used to support this research.

Telif Hakkı & Lisans Copyright and License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır. Authors own the copyright of their work published in the journal and their work is published under the CC BY-NC 4.0 license.

1. Giriş

Apoptoz, sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve evrimsel olarak korunan bir hücre ölüm programını olarak tanımlanır. Embriyogenez ve yetişkin doku homeostazi gibi normal fizyolojik süreçlerde temel mekanizma olarak çalışmaktadır, ancak aynı zamanda bir tümör baskılayıcı rolüyle de ünlüdür. Apoptoz, onarılamaz DNA hasarlarına neden olan sitotoksik ilaçlar veya radyoterapi gibi birçok uyarana, enfeksiyona veya hasara verilen normal fizyolojik hücre ölümü yanıtıdır (Green, 2018). Apoptoz mekanizması karmaşıktır ve birçok sinyal yolunu içerir; bir hücrede kaspaz aracılı İntersik (dışsal) veya Ekstrinsik (içsel) yollar regüle edilmektedir. Her iki yol da efektör, apoptotik kaspazları aktive etmek için birleşir ve sonuçta morfolojik ve biyokimyasal hücrel değişikliklere neden olarak apoptozun başlamasına neden olur (Wong, 2011).

Doğal olarak meydana gelen hücre ölümü mekanizması, karmaşık çok hücreli organizmalarda göze çarpmayan, ancak yaygın bir olaydır ve ilk olarak 19. yüzyılda anatomistler ve embriyologlar tarafından fark edilmiştir (Clarke ve Clarke, 1996; Lockshin ve Zakeri, 2001). Ancak 1972'de Kerr ve arkadaşlarının apoptoz üzerine ufuk açıcı bir makale yayınlanmalarıyla apoptoz tanımı ilk defa yapılmış oldu. Kerr ve arkadaşları programlanmış ve kontrollü hücre ölümünün önemini ve morfolojik değişimleri vurguladılar. Önerdikleri bu aktif ve doğal ölümün, hayvan hücresi popülasyonlarının düzenlenmesinde mitozun tamamlayıcı ama zıttı olarak çalıştığını belirlediler (Kerr ve ark., 1972).

Proapoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki denge, hücrenin apoptoza girip girmediğini belirlemek için önemli bir anahtar noktadır. Prekanseroz lezyonlarda DNA hasarının bir sonucu olarak apoptozun indüklenmesiyle potansiyel olarak zararlı hücreleri uzaklaştırılarak kanser hücrelerinin çoğalarak büyümesini engeller (Fulda, 2009; Plati ve ark., 2008). Bu nedenle apoptozun deregüasyonu kanserin ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilir (Hanahan ve ark., 2011). Apoptotik dirençle ilgili molekülleri hedef alan terapötik stratejiler bu nedenle kanser hücrelerinin apoptoza duyarlılığını geri kazandırmayı hedefler (Fulda, 2015; Gimenez-Bonafe ve ark., 2009).

1.1. Morfolojik ve biyokimyasal değişimler

Morfolojik açıdan apoptotik hücrelerde karakteristik olarak sitoplazmik hücre büzüşmesi, plazma zarının tomurcuklanması, membranın hücre dışı tarafına fosfatidilserinlerin (PS) toplanması, kromatin yoğunlaşması ve DNA parçalanması gibi özellikler gösterir (Hacker, 2000; Saraste ve Pulkki, 2000). Plazma zarı bütün bu işlemler boyunca sağlamdır. PS'nin hücre zarının dış katmanına ekspresyonu, ölü hücrelerin makrofajlar tarafından erken tanınmasına izin vererek proinflamatuvar hücrel bileşenlerin salınımı olmadan fagositoza neden olur (Hengartner, 2000). Apoptozun sonraki aşamaları ise zar yapısının değişimi, sitoplazmik organellerin modifikasyonu ve zar bütünlüğünün kaybolmasıdır (Kroemer ve ark., 2005).

Apoptik süreç, kaspazlar (aspartat spesifik sistein proteazlar) olarak bilinen özel bir proteaz ailesi tarafından regüle edilir (Li ve Yuan, 2008). Kaspazlar, apoptoz başlatıcıları (kaspaz-2, -8, -9 ve -10, apoptotik yolun başlangıcından birincil olarak sorumludurlar) ve hücre ölümünün yürütücüleri (kaspaz-3, -6 ve -7, hücrel bileşenlerin parçalanmasından sorumlu) olarak apoptoz mekanizmasının temel proteinleridir (Thomberry ve

Laxebnik, 1998). İnaktif proteinler (zimojenler veya pro-kaspazlar) olarak üretildikten sonra, başlatıcı kaspazlar, spesifik adaptör molekülleri ile etkileşime girerek aktive olurlar. Apoptoz bu nedenle biyokimyasal terimlerle kaspaz aracılı hücre ölümü şekli olarak da tanımlanabilir (Nicholson, 1999). Başlatıcı kaspazlar aktive edildikten sonra apoptotik hücre bölünmesiyle sonuçlanması için diğer kaspazlarında aktivasyonu sağlar (Stennicke ve Salvesen, 2000). Kaspaz aktivitesi ile kromatin yoğunlaşması, plazma membran asimetrisi ve hücrel kabarma gibi morfolojik değişimler başlar. Hem mitokondriyel yolak olan intrinsik yolak hem de ölüm reseptörü yolağı olan ekstrinsik yolakta proteolitik aktivite kaspazlar tarafından başlatılır ve devamında morfolojik değişimleri indükleyen, DNA ve hücrel yapıların degrades olmasına neden olan kaspaz-3, -6 ve -7 kompleksi oluşur (Degterev, 2003).

Apoptotik kaskatlar birçok yolağı etkilemektedir. Kaskatların bir kısmı intrinsik transkripsiyonel regülasyonu veya ekstrinsik ölüm sinyalleri ile indüklenirken, bazı kaskatlar da ise sitokrom c salınımı veya proapoptotik faktör birikimi gerçekleşmektedir. Bu anlamda kaskatlar (1) İnflamatuvar kaspazlar: Kaspaz 1, -4, -5, -11, -12, -13 ve -14, uzun bir prodomain içerirler ve inflamatuvar yanıtta görevlidirler. (2) Başlatıcı kaspazlar (initiator): Kaspaz 2, -8, -9 ve -10, monodimer olarak sentezlenen prokaspazların aktifleşmesi için dimerizasyon gereklidir. (3) İnfazcı Kaspazlar (efektör; executioner, effector): Kaspaz 3, -6, ve -7, başlatıcı kaspazlardan sonraki basamaklarda görev alırlar (Bose, 2015).

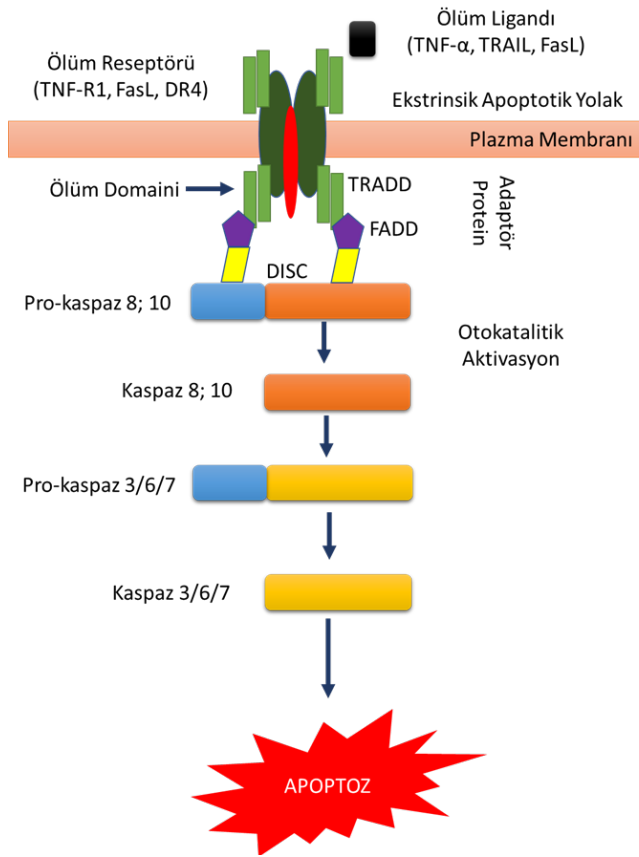
1.2. Ekstrinsik apoptotik yolak

Memelilerde kaspaz aracılı apoptozun iki ana yolağı vardır. Ekstrinsik veya ölüm reseptör aracılı yolak doku homeostazının korunmasında, özellikle bağışıklık sisteminde temel bir rol oynarken, İntersik, mitokondriye bağımlı yolak ise DNA hasarına neden olan hücre dışı sinyallere yanıt olarak yaygın olarak kullanılır, stres faktörleri ile indüklenir (Danial ve Korsmeyer, 2004).

Ölüm reseptörleri yapısal olarak, apoptozu indükleyen sinyalleşmede kritik rol oynayan ölüm domaini (ÖD) olarak adlandırılan hücre içi protein-protein etkileşim domaini tarafında regüle edilir (Fulda, 2003). En iyi karakterize dilmış ölüm reseptör ve ligand sinyalleri; TNFR1-TNFA, FAS (CD95, APO-1)-FasL, TRAILR1 (DR4)-TRAIL, TRAILR2 (DR5)-TRAIL'dir. Ligand ve ölüm reseptörü etkileşime girdikten sonra sitoplazmik domainde konformasyonel değişikliğe neden olur (Guicciardi ve Gores, 2009). Bu etkileşiminden sonra başlatıcı prokaspaz-8 ve/veya -10'u aktif hale gelerek ölüme neden olan sinyal kompleksinin (DISC) oluşumunu ve ardından diğer prokaspazların aktif hale gelmesine neden olur. Bu reaksiyon apoptozu aktive eder (Boatright ve Salvesen, 2009; Guicciardi ve Gores, 2009; Zhou ve ark., 2017). Sonuç olarak, aktive edilmiş kaspaz-8 ve kaspaz-10, kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7'yi parçalayıp aktive ederek apoptozu başlatır (Brentnall ve ark., 2013) (Şekil 1).

Ekstrinsik yolunun en önemli bileşenlerinden TNF reseptör ailesi, sisteinden zengin hücre dışı domainleri ve hücrenin dışından içeriye doğru uzanan ölüm sinyaline sahip apoptotik en önemli moleküllerden birisidir (Papenfuss ve ark., 2008). Temel olarak ligand bağlanması, ölüm domainlerinin bir araya gelmesi, kaspaz-8 ve kaspaz-10'un

aktivasyonu ile sonuçlanan dimerizasyona neden olur (Wang ve ark., 2001).

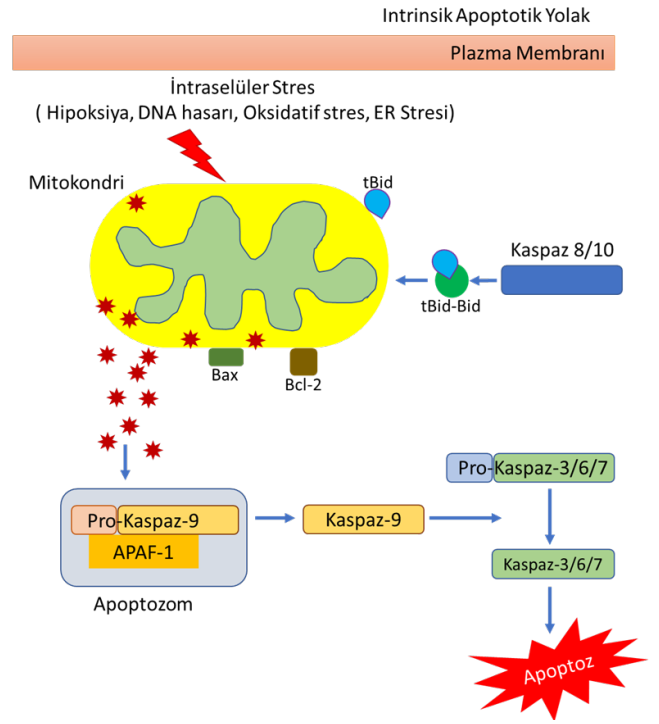


Şekil 1. Ekstrinsik apoptotik yolak.

1.3. İntrinsik apoptotik yolak

İntrinsik apoptotik yolak (mitokondriye bağımlı), farklı stres koşullarına (ışın tedavileri, kemoterapötik ajanlarla tedavi, vb.) yanıt olarak mitokondriyal düzeyde hücre içi sinyaller aracılığıyla gerçekleşir (Green ve Kroemer, 2004). Onarılamaz DNA hasarı, hipoksi, aşırı yüksek sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonları, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve şiddetli oksidatif stres gibi iç uyaranlar, intrinsik mitokondriyal apoptotik yolağın başlatılmasının bazı tetikleyicileridir (Kroemer ve ark., 2007).

İntrinsik apoptotik yolağın en önemli ailesi Bcl ailesinin üyeleridir. Pro veya antiapoptotik proteinler olarak bilinen Bcl ailesi proteinleri mitokondriyal membranda bulunan, intrinsik apoptotik yolağın anahtar araçlarıdır (Kashyap ve ark., 2019; Tait ve Green, 2010). Aktiviteleri ile mitokondriyal membran bozulmasına neden olurlar ve ardında sitoplazmada sitokrom c serbest bırakılır. Sitoplazmaya salınan sitokrom c, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (APAF1) ve prokaspaz 9 ile apoptozom adı verilen bir kompleks oluşturur (Acehan vd., 2002; Cain vd., 2002; Shiozaki vd., 2002). Bu kompleks, prokaspaz-9'u kaspaz 9'a dönüştürür ve daha sonra kaspaz-3, -6 ve -7 öldürücü kaspazları aktive ederek hücre apoptozunu indükler (Danial ve Korsmeyer, 2004; Kuribayashi ve ark., 2006; Shiozaki ve Shi, 2004; Slee ve ark., 1999; Wang ve Youle, 2009) (Şekil 2).



Şekil 2. İntrinsik apoptotik yolak.

1.4. B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi proteinleri

İntrinsik apoptotik yolak B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi tarafından regüle edilir. Bu protein ailesi, mitokondriyal zar dış zar geçirgenliği (MOMP) değişimini kontrol eden hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik intrinsik yolları düzenler (Giam ve ark., 2008). Bu nedenle, Bcl-2 proteinleri intrinsik apoptotik yolda en önemli "apoptotik anahtar" olarak görev alır (Adams ve Cory, 2007).

Bcl-2 (B hücreli lösemi/lenfoma-2) ailesi (1) Anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1 ve BFL-1/A1); (2) Pro-apoptotik (Bax, Bak ve Bok); (3) Yalnızca proapoptotik BH3 (Bad, Bid, Bik, Bim, BMF, HRK, Noxa ve PUMA) olmak üzere üç gruba ayrılır. Apoptoz aktivasyonu anti-apoptotik ve pro-apoptotik proteinler arasındaki dengeye bağlıdır (Shamas-Din ve ark., 2013).

Anti-apoptotik protein aile üyelerinden Bcl-2 ve Bcl-xl, programlanmış hücre ölüm mekanizmasına karşı çalışır ve mitokondriyal yolağın inhibe eder (Tsujimoto, 1998). Bcl-2 ailesi proteinleri, mitokondri membranının dış kısmında bulunur ve sitokrom c'nin membrandan salınmasını engelleyerek apoptoz sürecini baskılar (Kale ve Ark., 2018). Bugüne kadar beş farklı anti-apoptotik olarak çalışan protein keşfedilmiştir; Bcl-2, Bcl-xl, miyeloid hücre lösemi dizisi 1 (Mcl-1), Bcl-w ve BFL-1/A1. Bu üyelerin hepsinde ortak olarak dört farklı Bcl-2 homoloji domaini (BH1-BH4) bulunur (Shamas-Din ve ark., 2013). Kanser hücrelerinde anti-apoptotik proteinlerin ifadesi düzensiz ve bu düzensiz ifade seviyesi tümör gelişiminde aktif olarak rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, renal karsinom hastalarının Bcl-2 ve Bcl-xl ekspresyonlarının yüksek olduğu ve bu durumda apoptozun inhibe edildiği gösterilmektedir (Fernald ve Kurokawa, 2013). Yine farklı bir çalışmada, prostat adenokarsinom hastalarında anti-apoptotik protein ailesi üyelerinden Bcl-2, Bcl-X ve Mcl-1'in yüksek seviyelerde ifade olduğu ve bu durumda özellikle agresif tümör dokularında daha dikkat çekici oldu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, Bcl-2 gen ailesinin prostat kanserlerinin ilerlemesi sırasında yüksek ekspresyona sahip olduğunu ve bunun

tedavi başarısızlığının nedeni olabileceğini düşündürmektedir (Krajewska ve ark., 1996).

Miyamoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Bcl-2, Bcl-XL ve Mcl-1 gibi anti-apoptoz molekülleri ile Bax ve Bcl-Xs gibi proapoptotik moleküller arasındaki dengesizliğinin kanser oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (Miyamoto, Hosotani, Wada ve diğerleri, 1999). Benzer şekilde, mide kansinomları üzerinde yapılan çalışmada, Bcl-2 proteininin ifadesinin dikkat çekici artışı Bcl-2'nin prognostik bir belirteç olabileceği önerilmiştir (Muller, Schneiders, Hommel ve Gabbert, 1998; Manne, Myers, Moron, ve diğerleri, 1997; Wilson, Saunders, Dische, ve diğerleri, 2001).

1.5. Kaspazlar

Programlanmış hücre ölümü oldukça korunmuş hücre içi proteaz grubu olan kaspazlar tarafından regüle edilir. Kaspazlar aspartik asit kalıntılarında oluşan ve hedeflenen proteini parçalayan sistein proteazlardır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002; Man ve Kanneganti, 2016). Kaspazlar hem immün hem de immün olmayan hücrelerde ekspre edilir. Kaspazların aktivasyonu dimerizasyon veya oligomerizasyona uğrayan prokaspazlar adı verilen enzimatik olarak aktif olmayan zimojenlerin üretimiyle başlamaktadır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002). Prokaspazların proteaz efektör domaini aktivasyon işlemi sırasında büyük ve küçük alt birimlere ayrılarak enzimatik aktivasyon komplekslerini oluşumuna katılırlar (Ramirez ve Salvesen, 2018; Shi, 2004; Galluzzi vd. 2016). Kaspazlar inflamasyon ve apoptotik hücre ölümünde kilit rollere sahiptirler ve prokaspaz aktivasyonundan sonraki basamaklarda kaspazlar bu iki önemli rollerine göre Apoptotik kaspazlar ve İnflamatuar kaspazlar olarak sınıflandırılırlar.

Apoptotik kaspazlar genellikle immünolojik olarak sessiz olan apoptozu başlatmak ve yürütmek için işlev görür (Alnemri vd., 1996). Bu apoptotik kaspazlar ayrıca apoptozun gerçekleştirilmesindeki fonksiyon sıralarına göre başlatıcı ve efektör kaspazlar olarak alt gruplara ayrılır (Alnemri vd., 1996; Lamkanfi vd., 2002; Galluzzi vd. 2016). Kaspaz-2, -8, -9 ve -10 dahil olmak üzere başlatıcı kaspazlar, efektör kaspazları aktive etmek için proteolitik sinyal molekülü olarak işlev görür. Kaspaz-3, -6 ve -7 gibi efektör kaspazlar ise apoptozu kolaylaştırmak için hedef hücrel proteini proteolitik olarak bölerler. Kaspaz-1, -4, -5, -11 ve -12 ise inflammatuar kaspaz ailesi üyeleridir ve işlevsel olarak apoptotik kaspazlardan farklıdır (Lamkanfi vd., 2002; Kesavardhana ve Kanneganti, 2017). Kaspaz-2, -6, -12 ve -14 hakkında yeterli bilgi bulunmamakla beraber daha detaylı inceleme gerektirmektedir. Genel olarak Kaspaz-2'nin genotoksik stres ve sitokinezde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (Fava, 2017; Tinel ve Tschopp, 2004). Kaspaz-6'nın, apoptoz sırasında kromozomal yoğunlaşmayı regüle ettiği ve özellikle Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi inflammatuar nörodejeneratif hastalıklarda aktif olarak rol oynadığı bilinmektedir. Ancak moleküler mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (Wang vd., 2015; Guo vd., 2004; Ruchaud vd., 2002). Kaspaz-14, apoptotik veya inflammatuar bir kaspaz olarak sınıflandırılmamakla birlikte epidermal farklılaşmada rol aldığı bilinmektedir (Eckhart vd., 2010; Lippens vd., 2000). İnflamatuar kaspazlar, inflammatuar olarak adlandırılan bir makromoleküllerin dimer oluşturmasıyla aktive edilirler (Kesavardhana ve Kanneganti, 2017; Martinon vd., 2010).

Tüm kaspazlar, hedef proteini proteolitik olarak işleyen bir C-terminal kaspaz domaini bulundurulur. Bu kaspaz domainine ek olarak, kaspazların bazılarında N terminal

bölgelerinde ölüm efektör domaini (DED) veya kaspaz aktivasyonu domaini (CARD) gibi domainler bulunmaktadır. Bazı kaspazlarda (hem apoptotik hem de enflamatuar) CARD alanları içerir. Ancak yalnızca kaspaz-8 ve -10, DED alanları içerir. DED ve CARD domainleri, ölüm domaini (DD) süper ailesinin üyeleridir (Park vd., 2007). DED ve CARD bütün kaspazlarda ortak olarak bulunmaz ancak bulunduran kaspazlarda DED/CARD oligomerizasyonu ile kaspaz aktivasyonu ve fonksiyon regülasyonu sağlanır (Park vd., 2007; Henry ve Martin, 2017). Bu DED/CARD içeren kaspazların bazılarında enzimatik aktivitelerinin inaktivasyonu nedeniyle hücre ölüm yolağındaki görevlerini yapamaz hale gelirler ancak bu oligomerizasyon onların inflammatuar yanıtlar oluşturma yeteneklerini sınırlamaz (Park vd., 2007; Henry ve Martin, 2017; Budd vd., 2006; Kang vd., 2015; Gurung vd., 2014; Budd vd., 2006; Cunha vd., 2017; Oberst vd., 2011; Van vd., 2017).

1.6. Apoptoz proteinlerinin inhibitörleri (IAP'ler)

Proteolizin geri döndürülemez bir süreç olduğu düşünüldüğünde, uygunsuz hücre yıkımını önlemek için kaspazların aracılık ettiği proteolitik bölünmenin sıkı kontrolü zorunludur (Pop, 2009). Kaspaz fonksiyonunun negatif düzenlenmesi, insanlarda NAIP (BIRC1), cIAP1 (BIRC2), cIAP2 (BIRC3), X-bağlı IAP (XIAP, BIRC4), Survivin (BIRC5), Apollon (BRUCE, BIRC6), Li-vin/ML-IAP (BIRC7) ve IAP benzeri protein 2 (ILP2 - BIRC8) gibi IAP protein ailesinin üyeleri tarafından regüle edilir (Salvesen ve Duckett, 2002). Bütün üyelerde bulunan BIR- (bakülovirüs IAP tekrarı) domaini, üyelerine çeşitli proteinlerle etkileşime aracılık ederek proteine kaspazları bağlama ve inaktive etme yeteneği verir (Berthelet ve Dubrez, 2013). Ancak IAP'lerin aktiviteleri sadece BIR domaini ile sağlanmaz. Bazı özel durumlarda apoptoz sırasında sitozole salınan Omi/HtrA2 ve Smac/DIABLO gibi mitokondriyal proteinler tarafından da aktiviteleri regüle edilebilir. Bu endojen IAP antagonistleri, BIR domainine bağlanarak kaspaz-3 veya -9 bağlanması üzerinden aktivitelerini düzenlerler (LaCasse ve diğerleri, 2008). XIAP, şimdiye kadarki en iyi karakterize edilen IAP'dir ve genellikle en güçlü endojen kaspaz inhibitörü olarak kabul edilir. XIAP anti-apoptotik aktivite, aktif yürütücü kaspazların inhibisyonunun yanı sıra başlatıcı kaspaz-9 aktivasyonunu önleme gibi birçok önemli görevde rol alır (Mace ve diğerleri, 2010; Verhagen, 2001).

1.7. Apoptotik yollardaki değişiklikler

Hem ekstrinsik hem de intrinsik apoptotik yolların regülasyonunu değiştiren aynı zamanda hem apoptozun baskılanmasına hem de direnç geliştirilmesine olanak tanıyacak birçok yol mevcuttur. Bozulmuş ölüm reseptörü sinyalini, proapoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki bozulmuş denge, azalmış kaspaz fonksiyonu ve bozulmuş p53 fonksiyonu apoptoz yollarının regülasyonunu değiştirmektedir. Ekstrinsik apoptotik sinyallerin değişmesi, farklı insan tümörleri türleri ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle Fas-FasL aktivite kaybının veya bu ölüm reseptörünün anormal ifadesi tümör transformasyonuna neden olmaktadır (Müschen ve Beckmann, 2000; Tourneur ve diğerleri, 2005). Çeşitli genetik kusurların, tümör hücrelerinin Fas aracılı apoptozu neden olduğu kanıtlanmıştır. Fas'ın transkripsiyonel olarak susturulması, epitelyal transformasyonda sık görülen bir onkojenik olay iken, mutasyonu sıklıkla B-hücreleri germinalden türetilmiş lenfomalarla ilişkilendirilmiştir

(Müschen ve diğerleri, 2008). Akut miyeloid lösemide (AML) FADD ekspresyonunun azaldığı veya olmadığı sıklıkla gözlemlenmiştir, bu da kemoterapiye direnç ve kötü hasta prognozu ile sonuçlanır (Tourneur ve diğerleri, 2004; Tourneur ve diğerleri, 2005). Ayrıca, nöroblastom, medulloblastom ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) dahil olmak üzere birçok kanserde, kaspaz-8 ekspresyonunun olmadığı veya azaldığı bildirilmiştir (Shivapurkar ve diğerleri, 2002; Shivapurkar ve diğerleri, 2002; Teitz ve diğerleri, 2000; Zuzak ve diğerleri, 2002). Çeşitli insan tümörlerinde bildirilen bir başka direnç mekanizması, DISC düzeyinde toplanan antiapoptotik protein c-Flip'in aşırı ekspresyonudur, bu da pro-kaspaz-8 otoaktivasyonunu önleyerek hücreyi ölüm reseptörü aracılı apoptoza dirençli hale getirir (Bagnoli ve diğerleri, 2010; Irmiler ve diğerleri, 1997; Shirley ve Micheau, 2013).

İntrinsik apoptotik yolun bazı bileşenlerinin değiştirilmesi, farklı tümör tiplerinde kemoterapiye direnç gelişiminde temel bir rol oynar. Bcl-2 ailesinin anti-apoptotik ve pro-apoptotik üyelerinin dengesindeki bozulma, etkilenen hücrelerde düzensiz apoptoza neden olur. Bu, bir veya daha fazla anti-apoptotik proteinin aşırı ekspresyonundan veya bir veya daha fazla pro-apoptotik proteinin aşağı regülasyonu veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Anti-apoptotik Bcl-2 aşırı ekspresyonu, prostat kanseri, melanom vb. gibi birçok insan kanserinde rapor edilmiştir (Abramson ve Shipp, 2005; Gandour-Edwards ve diğerleri, 2004; Watanabe ve diğerleri, 2013). Bcl-xL'nin aşırı ekspresyonu kolorektal kanser ve Kaposi sarkomunda da bildirilmiştir (Foreman ve diğerleri, 1996; Krajewska ve diğerleri, 1996). Bu tür aşırı ekspresyon, tümör hücrelerinin ilaca direnç geliştirmesine ve apoptozdan kaçmasına neden olur (Minn ve diğerleri, 1995). Antiapoptotik proteinler Bcl-2 ve Bcl-xL'nin yüksek ekspresyon seviyeleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), baş ve boyun, yumurtalık ve meme dahil olmak üzere farklı kanserlerde cisplatin direnci ve tümör metastazı ile korele olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Erovcic ve diğerleri, 2004; Han ve diğerleri, 2003; Michaud ve diğerleri, 2009; Williams ve diğerleri, 2005). Ayrıca, kolorektal kanserlerde proapoptotik Bax genindeki mutasyonlar kanser tedavisinde oldukça önemlidir (Miquel ve diğerleri, 2005). Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında ise Bcl-2/Bax oranında artış gözlenmektedir (Pepper ve diğerleri, 1997). İntrinsik yolun değişiminin diğer örnekleri arasında, apoptozomun temel bileşeni olan Apaf-1'in melanomlarda sıkça karşılaşılan azalmış ekspresyonu dikkat çekmektedir (Baldi ve diğerleri, 2004; Soengas ve diğerleri, 2001). Ek olarak, tümör hücrelerinin apoptoza karşı direnci, apoptozom oluşumundan baskılar, yani kaspaz aktivitesi üzerinde etki eden araçların değişmesinin bir sonucu olarak da meydana gelir. Bu bağlamda, farklı kanser türlerinde yüksek düzeyde IAP ekspresyonu bulunmuştur ve bu kanıt, hastalar için kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir (Fulda, 2009b; Schimmer, 2004).

1.8. Onkosupresör p53 ve apoptoz

Tümör baskılayıcı p53, DNA hasarı üzerine, kanser hücresi büyümesinin durması veya apoptoza regüle eden özgü hedef genleri indüklemek için aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür (Vousden ve Lane, 2007). Yabani tip (wt) p53'ün aktivasyonu, esasen asetilasyon ve fosforilasyon gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlar yoluyla genotoksik strese yanıt olarak meydana gelir, bu da protein stabilizasyonu (proteazom aracılı bozulmadan

kaçarak) ve hedef genlerin promotörlerine transkripsiyon faktörü olarak bağlanıp hedef genlerin regülasyonlarını etkiler (Brooks ve Gu, 2003). Hücrel strese yanıt olarak p53 tarafından apoptozun indüklenmesi ve tümör gelişiminin baskılanması, p53'ün en bilinen ve en önemli görevleridir (Haupt ve diğerleri, 2003). p53'ün apoptotik aktivasyonu, sadece tümör transformasyonunu önlemek için değil, aynı zamanda tümör eradikasyonunu amaçlayan tedavilere etkin yanıt için de merkez moleküldür. Hücrel strese yanıt olarak p53, hem ölüm reseptörü (ekstrinsik) hem de mitokondriye bağımlı (intrinsik) apoptotik yollarda yer alan molekülleri düzenler (Vousden, 2000). Çoklu kemoterapötik ilaçlara yanıt olarak, TNFR süper ailesinin iki proapoptotik üyesi, Fas/Apo1 ve Killer/DR5, p53'e bağlı bir şekilde düzenlenir (Muller ve diğerleri, 1998; Wu ve diğerleri, 1997). Fas transkripsiyonunu uarmaya ek olarak, aktive edilmiş p53, Fas reseptörünün golgi aktivitesini teşvik eden hücre yüzeyindeki Fas seviyelerini artırabilir (Bennet ve diğerleri, 1998). Bir p53 hedef geni olarak tanımlanan başka bir zara bağlı protein, p53 apoptoz efektör ilişkili PMP-22'dir (PERP), ancak regülasyonuna ilişkin mekanizma tam olarak açıklanmamıştır (Attardi ve diğerleri, 2000). p53, intrinsik yolun hem hayatta kalma hem de pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyelerinden olan Bax, Noxa, PUMA ve Bid regüle eder. Bu genler p53'ün hedef genleridir (Oda ve diğerleri, 2000; Thornborrow ve diğerleri, 2002). Özellikle PUMA, apoptotik hücre ölümünü indüklemeye son derece etkilidir. Yapılan çalışmalar insan kolorektal kanser hücrelerinde, PUMA'nın p53 ile indüklenen apoptoz için gerekli olduğunu göstermiştir (Sax ve diğerleri, 2002; Yu ve diğerleri, 2003). Bid'in p53 tarafından uyarılması, hücrelerin kemoterapötik ilaçların toksik etkilerine karşı duyarlı hale gelmesine yardımcı olur. Doksorubisin ve 5-florourasil uygulanan hücrelerde oluşan kemosenzitivite, wtp53 ve Bid'in aktivitesine bağlıdır. Bazı p53 hedef genlerinin indüklenmesi apoptozu başlatmak için yeterli görülmüşse, başka bir p53 hedef gen sınıfı olan Apaf-1, kaspaz-6 ve Bid tek başlarına etkin bir şekilde apoptozu indüklemez, bunun yerine kanser hücrelerini kanser hücrelerine karşı duyarlı hale getirir (Sax ve El-Deiry, 2003). Ayrıca, p53 aynı zamanda proapoptotik Bcl-2 familyası proteinleri ile etkileşime girerek, sitokrom-c salınımını ve prokaspaz-3 aktivasyonunu ortaya çıkaran proapoptotik efektörler olan Bax/Bak'ın salınmasıyla apoptoz indüksiyonuna da katılır. (Chi, 2014; Tomita ve diğerleri, 2006).

2. Sonuçlar

Apoptozun evrimsel olarak korunan özellikleri, kanserdeki fonksiyonel özelliklerine ve birçok kanser türüne etkisi vardır. Hücre ölümünün yönlendirdiği tümör indükleyici ve ayrıca tümör baskılayıcı etkilerin temel mekanizmalarını ortaya çıkarmak için devam eden çabaların, yalnızca kanser biyolojisi bilgisini geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda yeni kombinasyon tedavilerine olanak tanıyacak terapötik hedefleri de doğuracağı oldukça muhtemeldir.

Yazar Katkı Beyanı

Derya Okuyan: Çalışmanın dizaynı, gerekli tüm literatürün taranmasında ve makalenin yazımında katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

- Abramson, J. S., Shipp, M. A. (2005). Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*, 106, 1164-1174. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0687>
- Acehan, D., Jiang, X., Morgan, D. G., Heuser, J. E., Wang, X., Akey, C. W. (2002). Three-dimensional structure of the apoptosome: implications for assembly, procaspase-9 binding, and activation. *Mol. Cell*, 9, 423-32. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00442-2](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00442-2)
- Adams, J. M., Cory, S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 26, 1324-1337. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220>
- Alnemri, E. S., Livingston, D. J., Nicholson, D. W., Salvesen, G., Thornberry, N. A. (1996). Human ICE/ CED-3 protease nomenclature. *Cell*, 87, 171. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81334-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81334-3)
- Attardi, L. D., Reczek, E. E., Cosmas, C., Demicco, E. G., McCurrach, M. E., Lowe, S. W., Jacks, T. (2000). PERP, an apoptosi-associated target of p53, is a novel member of the PMP-22/gas3 family. *Genes Dev.*, 14, 704-718.
- Bagnoli, M., Canevari, S., Mezzanzanica, D. (2010). Cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) signalling: A key regulator of receptor-mediated apoptosis in physiologic context and in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.*, 42, 210-213. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.015>
- Baldi, A., Santini, D., Russo, P., Catricala, C., Amantea, A., Picardo, M., Tatangelo, F., Botti, G., Dragonetti, E., Murace, R., Tonini, G., Natali, P. G., Baldi, F., Paggi, M. G. (2004). Analysis of APAF-1 expression in human cutaneous melanoma progression. *Exp Dermatol.*, 13, 93-97. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00136.x>
- Bennet, M., Macdonald, K., Chan, S. W., Luzio, J. P., Simari, R. (1998). Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Science*, 282, 290-293.
- Berthelet, J., Dubrez, L. (2013). Regulation of apoptosis by inhibitors of apoptosis (IAPs). *Cells*, 2, 163-87. <https://doi.org/10.3390/cells2010163>
- Boatright, K. M., Salvesen, G. S. (2003). Mechanisms of caspase activation. *Curr Opin Cell Biol.*, 6, 725-731. <https://doi.org/10.1016/j.jceb.2003.10.009>
- Bose, K. (2015). Proteases in apoptosis: Pathways, protocols and translational advances. *Proteases in Apoptosis: Pathways, Protocols and Translational Advances*, 1-237.
- Brentnall, M., Rodriguez-Menocal, L., De Guevara, R. L. (2013). Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biology*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-32>
- Brooks, C. L., Gu, W. (2003). Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. *Curr Opin Cell Biol.*, 15, 164-171. [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(03\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(03)00003-6)
- Budd, R. C., Yeh, W. C., Tschopp, J. (2006). cFLIP regulation of lymphocyte activation and development. *Nat. Rev. Immunol.*, 6, 196-204 [PubMed: 16498450]
- Cain, K., Bratton, S. B., Cohen, G. M. (2002). The Apaf-1 apoptosome: a large caspase-activating complex. *Biochimie*, 84, 203-14 [PubMed: 12022951]
- Chai, J. (2001). Structural basis of caspase-7 inhibition by XIAP. *Cell*, 104, 769-780.
- Chi, S. W. (2014). Structural insights into the transcription-independent apoptotic pathway of p53. *BMB Rep.*, 47, 167-172.
- Chun, H. J., Zheng, L., Ahmad, M., Wang, J., Speirs, C. K. (2002). Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature*, 419(6905),395-99 [PubMed: 12353035]
- Clarke, P. G., Clarke, S. (1996). Nineteenth century research on naturally occurring cell death and related phenomena. *Anat Embryol*, 193: 81-99
- Cunha, L. D., Silva, A. L. N., Ribeiro, J. M., Mascarenhas, D. P. A., Quirino, G. F. S. (2017). AIM2 engages active but unprocessed caspase-1 to induce noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome. *Cell Rep.*, 20, 794-805 [PubMed: 28746866] <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.086>
- Danial, N. N., Korsmeyer, S. J. (2004). Cell death: critical control points. *Cell*, 116, 205-19. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00046-7)
- Degterev, A., Boyce, M., Yuan, J. Y. (2003). A decade of caspases. *Oncogene*, 22, 8543-8567.
- Deveraux, Q. L. ve Reed, J. C. (1999). IAP family proteins - suppressors of apoptosis. *Genes Dev.*, 13, 239-252.
- Eckelman, B. P., Salvesen, G. S., and Scott, F. L. (2006). Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep.*, 7, 988-994. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400795>
- Eckhart, L., Declercq, W., Ban, J., Rendl, M., Lengauer, B. (2000). Terminal differentiation of human keratinocytes and stratum corneum formation is associated with caspase-14 activation. *J. Investig. Dermatol.*, 115, 1148-51 [PubMed: 11121154]
- Erovic, B. M., Pelzmann, M., Grasl, M. Ch., Pammer, J., Kornek, G., Brannath, W., Selzer, E., Thurnher, D. (2005). Mcl-1, vascular endothelial growth factor-R2, and 14-3-3sigma expression might predict primary response against radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res.*, 11, 8632-8636. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26563>
- Fava, L. L., Schuler, F., Sladky, V., Haschka, M. D., Soratroi, C. (2017). The PIDDosome activates p53 in response to supernumerary centrosomes. *Genes Dev.*, 31, 34-45 [PubMed: 28130345] <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.289728.116>
- Fernald, K., ve Kurokawa, M. (2013). Evading apoptosis in cancer. *Trends in Cell Biology*, 23, 620633. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.006> Evading.
- Foreman, K. E., Wrono-Smith, T., Boise, L. H., Thompson, C. B., Polverini, P. J., Simonian, P. L., Nunez, G., Nickoloff, B. J. (1996). Kaposi's sarcoma tumor cells preferentially express Bcl-xL. *Am J Pathol.*, 149, 795-803.
- Fulda, S., Debatin, K. M. (2003). Death receptor signaling in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 3, 253-262.
- Fulda, S. ve Meyer, E. (2000). Debatin KM. Inhibition of TRAIL-induced apoptosis by Bcl-2 overexpression. *Oncogene*, 21, 2283-2294.
- Fulda, S. (2009a). Inhibitor of apoptosis proteins in hematological malignancies. *Leukemia*, 23, 467-476.
- Fulda, S. (2009b). Tumor resistance to apoptosis. *Int J Cancer*, 124, 515-515.
- Fulda, S. (2015). Targeting apoptosis for anticancer therapy. *Sem Cancer Biol.*, 31, 84-88.
- Galluzzi, L., Lopez-Soto, A., Kumar, S., Kroemer, G. (2016). Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis. *Immunity*, 44, 221-31 [PubMed: 26885855]

- Gandour-Edwards, R., Mack, P. C., Devere-White, R. W., Gumerlock, P. H. (2004). Abnormalities of apoptotic and cell cycle regulatory proteins in distinct histopathologic components of benign prostatic hyperplasia. *Prost Cancer Prost Dis.*, 7, 321-326.
- Giam, M., Huang, D. C., Bouillet, P. (2008). BH3-only proteins and their roles in programmed cell death. *Oncogene*, 27, 128-36.
- Green, D. R., Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 305, 626-629.
- Green, D. R. (2018). *Cell Death. Apoptosis and Other Means to an End*; Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, NY, USA.
- Gimenez-Bonafe, P., Tortosa, A., Perez-Tomas, R. (2009). Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells. *Curr Cancer Drug Targ.*, 9, 320-340.
- Guicciardi, M. E., ve Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The FASEB Journal*, 23, 1625-1637. <https://doi.org/10.1096/fj.08-111005>.
- Guo, H., Albrecht, S., Bourdeau, M., Petzke, T., Bergeron, C., LeBlanc, A. C. (2004). Active caspase-6 and caspase-6-cleaved tau in neuropil threads, neuritic plaques, and neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 165, 523-31 [PubMed: 15277226]
- Gurung, P., Anand, P. K., Malireddi, R. K., Vande, W. L., Van Opdenbosch, N. (2014) FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes. *J. Immunol*, 192, 1835-46 [PubMed: 24453255]
- Hacker, G. (2000). The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res.*, 301, 5-17.
- Han, J. Y., Hong, E. K., Choi, B. G., Park, J. N., Kim, K. W., Kang, J. H., Jin, J. Y., Park, S. Y., Hong, Y. S., Lee, K. S. (2003). Death receptor 5 and Bcl-2 protein expression as predictors of tumor response to gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancers. *Med Oncol.*, 20, 355-362.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Haupt, S., Berger, M., Goldberg, Z., Haupt, Y. (2003). Apoptosis – the p53 network. *J Cell Sci.*, 116, 4077-4085.
- Hengartner, M. O. (2000). Apoptosis: corralling the corpses. *Cell*, 104, 325-328.
- Henry, C. M., Martin, S. J. (2017). Caspase-8 acts in a non-enzymatic role as a scaffold for assembly of a pro-inflammatory "FADDosome" complex upon TRAIL stimulation. *Mol. Cell*, 65, 715-29.e5 [PubMed: 28212752]
- Horn, S., Hughes, M. A., Schilling, R., Sticht, C., Tenev, T. (2017). Caspase-10 negatively regulates caspase-8-mediated cell death, switching the response to CD95L in favor of NF- κ B activation and cell survival. *Cell Rep*, 19, 785-97 [PubMed: 28445729]
- Huang, Y. (2001). Structural basis of caspase inhibition by XIAP: differential roles of the linker versus the BIR domain. *Cell*, 104, 781-790.
- Irmiler, M., Thome, M., Hahne, M., Schneider, P., Hofmann, K., Steiner, V., Bodmer, J. L., Schröter, M., Burns, K., Mattmann, C., Rimoldi, D., French, L. E., Tschoop, J. (1997). Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 388, 190-195.
- Kale, J., Osterlund, E. J., ve Andrews, D. W. (2018). BCL-2 family proteins: Changing partners in the dance towards death. *Cell Death and Differentiation*, 25, 65-80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>.
- Kang, S., Fernandes-Alnemri, T., Rogers, C., Mayes, L., Wang, Y. (2015). Caspase-8 scaffolding function and MLKL regulate NLRP3 inflammasome activation downstream of TLR3. *Nat. Commun.*, 6, 7515 [PubMed: 26104484]
- Kashyap, D., Tuli, H. S., Sak, K. (2019). Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports*, 5, 79-86. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 26, 239-57.
- Kesavardhana, S., Kanneganti, T. D. (2017). Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *Int. Immunol.*, 29, 201-10 [PubMed: 28531279] <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx018>
- Krajewska, M., Krajewski, S., Epstein, J. I. (1996). Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *American Journal of Pathology*, 148, 1567-1576.
- Krajewska, M., Moss, S. F., Krajewski, S., Song, K., Holt, P. R., Reed, J. C. (1996). Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 56, 2422-2427.
- Kroemer, G., El-Deiry, W. S., Golstein, P., Peter, M. E., Vaux, D., Vandenabeele, P., Zhivotovsky, B., Blagosklonny, M. V., Malorni, W., Knight, R. A., Piacentini, M., Nagata, S., Melino, G. (2005). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Diff.*, 12, 1463-1467.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Brenner, C. (2007). Mitochondrial membrane permeabilisation in cell death. *Physiol Rev.*, 87, 99-163.
- Kuribayashi, K., Mayes, P. A., El-Dery, W. S. (2006). What are caspases 3 and 7 doing upstream of the mitochondria? *Cancer Biol Ther.*, 5, 763-765.
- LaCasse, E. C., Mahoney, D. J., Cheung, H. H., Plenchette, S., Baird, S., Korneluk, R. G. (2008). IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene*, 27, 6252-6275.
- Lamkanfi, M., Declercq, W., Kalai, M., Saelens, X., Vandenabeele, P. (2002). Alice in caspase land: a phylogenetic analysis of caspases from worm to man. *Cell Death Differ.*, 9, 358-61 [PubMed: 11965488]
- Lamy, L., Ngo, V. N., Emre, N. C., Shaffer, A. L., Yang, Y. (2013). Control of autophagic cell death by caspase-10 in multiple myeloma. *Cancer Cell*, 23, 435-49 [PubMed: 23541952]
- Li, J. ve Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27, 6194-6206.
- Lippens, S., Kockx, M., Knaapen, M., Mortier, L., Polakowska, R. (2000). Epidermal differentiation does not involve the pro-apoptotic executioner caspases, but is associated with caspase-14 induction and processing. *Cell Death Differ.*, 7, 1218-24 [PubMed: 11175259]
- Lockshin, R. A. ve Zakeri, Z. (2001). Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2, 545-50.
- Mace, P. D., Shirley, S., Day, C. L. (2010). Assembling the building blocks: structure and function of inhibitor of apoptosis proteins. *Cell Death Differ.*, 17, 46-53.
- Man, S. M. ve Kanneganti, T. D. (2016). Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 7-21 [PubMed: 26655628]
- Martinon, F., Burns, K., Tschoop, J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol. Cell*, 10, 417-26 [PubMed:12191486]

- Michaud, W. A., Nichols, A. C., Mroz, E. A., Faquin, W. C., Clark, J. R., Begum, S., Westra, W. H., Wada, H., Busse, P. M., Ellisen, L. W., Rocco, J. W. (2009). Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 15, 1645-1654.
- Minn, A. J., Rudin, C. M., Boise, L. H., Thompson, C. B. (1995). Expression of Bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype. *Blood*, 86, 1903-1910.
- Miquel, C., Borrini, F., Grandjouan, S., Aupérin, A., Viguier, J., Velasco, V., Duvillard, P., Praz, F., Sabourin, J. C. (2005). Role of bax mutations in apoptosis in colorectal cancers with microsatellite instability. *Am J Clin Pathol.*, 23, 562-570.
- Muller, M., Wilder, S., Bannasch, D., Israeli, D., Lehlbach, K., Li-Weber, M., Friedman, S. L., Galle, P. R., Stremmel, W., Oren, M., Krammer, P. H. (1998). P53 activates the CD95 (APO-1/Fas) gene in response to DNA damage by anticancer drugs. *J Exp Med.*, 188, 2033-2045.
- Müschen, M., Beckmann, M. W. (2000). CD95 ligand expression as a criterion of malignant transformation in breast cancer. *J Pathol.*, 191, 468-470.
- Müschen, M., Rajewsky, K., Krönke, M., Küppers, R. (2002). The origin of CD95-gene mutations in B-cell lymphoma. *Trends Immunol.*, 23, 75-80.
- Nicholson, D. W. (1999). Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Diff.*, 6, 1028-1042.
- Oberst, A., Dillon, C. P., Weinlich, R., McCormick, L. L., Fitzgerald, P., (2011). Catalytic activity of the caspase-8-FLIPL complex inhibits RIPK3-dependent necrosis. *Nature*, 471, 363-67 [PubMed:21368763]
- Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., Tokino, T., Taniguchi, T., Tanaka, N. (2000). Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, 288, 1053-1058.
- Papenfuss, K., Cordier, S. M., Walczak, H. (2008). Death receptors as targets for anti-cancer therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12, 2566-2585. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00514.x>.
- Park, H. H., Lo, Y. C., Lin, S. C., Wang, L., Yang, J.K., Wu, H. (2007). The death domain superfamily in intracellular signaling of apoptosis and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 561-86 [PubMed:17201679]
- Pepper, C., Hoy, T., Bentley, D. P. (1997). Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with in vitro apoptosis and clinical resistance. *Br J Cancer*, 76, 935-938.
- Plati, J., Bucur, O., Khosravi-Far, R. (2008). Dysregulation of apoptotic signaling in cancer. *Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. J Cell Biochem.*, 104, 124-1149.
- Pop, C., Salvesen, G. S. (2009). Human caspases: activation, specificity, and regulation. *J Biol Chem.*, 284, 21777-21781.
- Raffo, A. J., Perlman, H., Chen, M. W., Day, M. L., Streitman, J. S., Buttyan, R. (1995). Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res.*, 55, 4438
- Ramirez, M. L. G., Salvesen, G. S. (2018). A primer on caspase mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 82, 79-85 [PubMed: 29329946]
- Riedl, S. J. (2001). Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell*, 104, 791-800.
- Ruchaud, S., Korfali, N., Villa, P., Kottke, T. J., Dingwall, C. (2002). Caspase-6 gene disruption reveals a requirement for lamin A cleavage in apoptotic chromatin condensation. *EMBO J.*, 21, 1967-77 [PubMed: 11953316]
- Salvesen, G. S. ve Duckett, C. S. (2002). IAP proteins: Blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 3, 401-410.
- Saraste, A., Pulkki, K. (2000). Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res.*, 45, 528-537.
- Sax, J. K., Fei, P., Murphy, M. E., Bernhard, E., Korsmeyer, S. J., El-Deiry, W. S. (2002). BID regulation by p53 contributes to chemosensitivity. *Nat Cell Biol.*, 4, 842-849.
- Sax, J. K., El-Deiry, W. S. (2003). P53 downstream targets and chemosensitivity. *Cell Death Diff.*, 10, 413-417.
- Schimmer, A. D. (2004). Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer Res.*, 64, 7183-7190.
- Shamas-Din, A., Kale, J., Leber, B., ve Andrews, D. W. (2013). Mechanisms of action of Bcl-2 family proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5, 1-21. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008714>.
- Shi, Y. (2004). Caspase activation: revisiting the induced proximity model. *Cell*, 117, 855-58 [PubMed: 15210107]
- Shirley, S., Micheau, O. (2013). Targeting c-FLIP in cancer. *Cancer Lett.*, 332, 141-150.
- Shiozaki, E. N., Chai, J., Shi, Y. (2002). Oligomerization and activation of caspase-9, induced by Apaf-1 CARD. *PNAS*, 99, 4197-202 [PubMed: 11904389]
- Shiozaki, E. N., Shi, Y. (2004). Caspases, IAPs and Smac/DIABLO: mechanisms from structural biology. *Trends Biochem. Sci.*, 29, 486-94 [PubMed: 15337122]
- Shivapurkar, N., Toyooka, S., Eby, M. T., Huang, C. X., Sathyanarayana, U. G., Cunningham, H. T., Reddy, J. L., Brambilla, E., Takahashi, T., Minna, J. D., Chaudhary, P. M., Gazdar, A. F. (2002). Differential inactivation of caspase-8 in lung cancers. *Cancer Biol Ther.*, 1, 65-69.
- Slee, E. A., Adrain, C., Martin, S. J. (1999). Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. *Cell Death Diff.*, 6, 1067-1074.
- Soengas, M. S., Capodici, P., Polsky, D., Mora, J., Esteller, M., Opitz-Araya, X., McCombie, R., Herman, J. G., Gerald, W. L., Lazebnik, Y. A., Cordón-Cardó, C., Lowe, S. W. (2001). Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature*, 409, 207-211.
- Stennicke, H. R., Salvesen, G. S. (2000). Caspases - controlling intracellular signals by protease zymogen activation. *Biochim Biophys Acta-Port Struct Mol Enzimol.*, 1477, 299-306.
- Tait, S. W., Green, D. R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 11, 621-32 [PubMed: 20683470]
- Teitz, T., Wei, T., Valentine, M. B., Vanin, E. F., Grenet, J., Valentine, V. A., Behm, F. G., Look, A. T., Lahti, J. M., Kidd, V. J. (2000). Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. *Nat Med.*, 6, 529-535.
- Thomberry, N. A., Laxechnik, Y. (1998). Caspases: enemies within. *Science*, 281, 1312-1316.
- Thornborrow, E. C., Patel, S., Mastropietro, A. E., Schwartzfarb, E. M., Manfredi, J. J. (2002). A conserved intronic response element mediates direct p53-dependent transcriptional activation of both the human and murine bax gene. *Oncogene*, 21, 990- 999.
- Tinel, A., Tschoop, J. (2004). The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response

- to genotoxic stress. *Science*, 304, 843–46 [PubMed: 15073321]
- Tomita, Y., Marchenko, N., Erster, S., Nemajero, A., Dehner, A., Klein, C., Pan, H., Kessler, H., Pancoska, P., Moll, U. M. (2006). WT p53, but not tumor-derived mutants, bind to Bcl2 via the DNA binding domain and induce mitochondrial permeabilization. *JBC*, 281, 8600–8606.
- Tourneur, L., Buzyn, A., Chiochia, G. (2005). FADD adaptor in cancer. *Med Immunol.*, 4, 1.
- Tourneur, L., Delluc, S., Levy, V., Valesi, F., Radford-Weiss, I., Legrand, O., Vargftig, J., Boix, C., Macintyre, E. A., Varet, B., Chiochia, G., Buzyn, A. (2004). Absence or low expression of fas-associated protein with death domain in acute myeloid leukemia cells predicts resistance to chemotherapy and poor outcome. *Cancer Res.*, 64, 8101–8108.
- Tsujimoto, Y. (1998). Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: Apoptosomes or mitochondria? *Genes to Cells*, 3, 697–707.
- Uren, A. G., Coulson, E. J., ve Vaux, D. L. (1998). Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts. *Trends Biochem Sci*, 23, 159–162.
- Van Opdenbosch, N., Van Gorp, H., Verdonck, M., Saavedra, P. H. V., Vasconcelos, N. M. (2017). Caspase-1 engagement and TLR-induced c-FLIP expression suppress ASC/caspase-8-dependent apoptosis by inflammasome sensors NLRP1b and NLRC4. *Cell Rep.*, 21, 3427–44 [PubMed:29262324]
- Verhagen, A. M., Coulson, E. J., ve Vaux, D. L. (2001). Inhibitor of apoptosis proteins and their relatives: IAPs and other BIRPs. *Genome Biol* 2, REVIEWS3009.
- Vousden, K. H. (2000). P53: Death Star. *Cell*, 103, 691-694.
- Vousden, K. H., Lane, D. P. (2007). P53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 8, 275–283.
- Wang, J., Zheng, L., Lobito, A., Chan, F. K., Dale, J. (1999). Inherited human Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. *Cell*, 98(1), 47–58 [PubMed: 10412980]
- Wang, J., Chun, H. J., Wong, W. (2001). Caspase-10 is an initiator caspase in death receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 13884–13888. <https://doi.org/10.1073/pnas.241358198>.
- Wang, C., ve Youle, R. J. (2009). The role of mitochondria in apoptosis. *Annual Review of Genetics*, 43, 95–118.
- Wang, X. J., Cao, Q., Zhang, Y., Su, X. D. (2015). Activation and regulation of caspase-6 and its role in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 55:553–72 [PubMed: 25340928]
- Watanabe, A., Yasuhira, S., Inoue, T., Kasai, S., Shibazaki, M., Takahashi, K., Akasaka, T., Masuda, T., Maesawa, C. (2013). BCL2 and BCLxL are key determinants of resistance to antitubulin chemotherapeutics in melanoma cells. *Exp Dermatol.*, 22, 518-523.
- Williams, J., Lucas, P. C., Griffith, K. A., Choi, M., Fogoros, S., Hu, Y. Y., Liu, J. R. (2005). Expression of Bcl-xL in ovarian carcinoma is associated with chemoresistance and recurrent disease. *Gynecol Oncol.*, 96, 287-295.
- Wong, R. S. Y. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *JECCR*, 30:87.
- Wu, G. S., Burns, T. F., McDonald III, E. R., Jiang, W., Meng, R., Krantz, I. D., Kao, G., Gan, D. D., Zhou, J. Y., Muschel, R., Hamilton, S. R., Spinner, N. B., Matkowitz, S. (1997). KILLER/DR5 is a DNA damage-induced p53-regulated death receptor gene. *Nat Genet.*, 17, 141-143.
- Yu, J., Wang, Z., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Zhang, L. (2003). PUMA mediates the apoptotic response to p53 in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 100, 1931-1936.
- Zhou, X., Jiang, W., Liu, Z. (2017). Virus infection and death receptor-mediated apoptosis. *Viruses*, 9, 316. <https://doi.org/10.3390/v9110316>.
- Zuzak, T. J., Steinhoff, D. F., Sutton, L. N., Phillips, P. C., Eggert, A., Grotzer, M. A. (2002). Loss of caspase-8 mRNA expression is common in childhood primitive neuroectodermal brain tumor/medulloblastoma. *Eur J Cancer*, 38, 83-91.

Mevcut sayıya ait içindekiler listesine [DergiPark](#) üzerinden ulaşılabilir

Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi

Dergi web sayfası: dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd

Derleme Makale

Nanopartiküllerin tarımsal bilimlerdeki önemi ve kullanım alanları

F. Şeyma Gökdemir^{a,b,1*}, Merve Gündoğdu^{b,2}, Sümeyye Muftareviç^{b,3}, Ayşenur Sunar^{b,4}, Füsün Eyidoğan^{b,c,5}^a Michigan State Üniversitesi, Plant, Soil and Microbial Science, East Lansing, MI, USA, ror.org/05hs6h993^b Başkent Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bağlıca, Ankara, Türkiye, ror.org/02v9bqx10^c Başkent Üniversitesi, Gıda, Tarım ve Hayvancılığı Koruma Enstitüsü, Bağlıca, Ankara, Türkiye, ror.org/02v9bqx10

MAKALE BİLGİSİ

Makale Geçmişi

Geliş 3 Ocak 2023
Revizyon 4 Mart 2023
Kabul 31 Mart 2023

Anahtar Kelimeler

Nanopartiküller
Yeşil Nanobiyoteknoloji
Agronomik Bilimler

ÖZ

Nanoteknoloji, kullanım alanı her geçen gün artan bir fenomen haline gelmiştir. Nanopartiküllerin kullanımı gittikçe yaygınlaşmakta ve önem kazanmaktadır. Nanopartiküller, özellikle tarımsal bilimlerde, yüksek kullanım potansiyeline sahiptir. Bitkilerin böcek ilaçlarına, herbisitlere ve patojenlerine karşı korunmasında önemli rol oynarlar. Ayrıca, bitki sinyalizasyonunda önemli görevler üstlenebilir veya nanosensör olarak kullanılabilirler. geleceğin teknolojisi olarak değerlendirilen, yeşil nanobiyoteknoloji çevre dostu ve sürdürülebilir olması açısından çok sık tercih edilmektedir. Biz bu çalışmada nanopartiküllerin tarımsal bilimlerdeki kullanım alanlarına odaklanıyor ve nanopartiküllerin önemini vurgulamayı amaçlıyoruz.

Review Article

Importance of nanoparticles in agricultural science and their use areas

ARTICLE INFO

Article History

Received 3 January 2023
Revised 4 March 2023
Accepted 31 March 2023

Keywords

Nanoparticles
Green Nanobiotechnology
Agronomic Sciences

ABSTRACT

Nanotechnology has become a phenomenon that is increasing every day. The use of nanoparticles is becoming more and more important. Nanoparticles, especially in agricultural sciences, have high potential for use. They play an important role in protecting plants against pesticides, herbicides and pathogens. They can also perform important tasks in plant signalling or be used as nanosensors. Moreover, green nanobiotechnology, which is considered the technology of the future, is often preferred in terms of being environmentally friendly and sustainable. In this study, the importance and the use of nanoparticles in agricultural sciences are explained.

* Sorumlu Yazar

E-posta adresleri: fsgokdemir@baskent.edu.tr (F. Ş. Gökdemir), merve.nur.98@hotmail.com (M. Gündoğdu), smuftarevic@gmail.com (S. Muftareviç), aysenur.9819@gmail.com (A. Sunar), fusunie@baskent.edu.tr (F. Eyidoğan)¹ ORCID: 0000-0003-2951-848X² ORCID: 0000-0002-6617-8843³ ORCID: 0000-0002-7392-9860⁴ ORCID: 0000-0002-5282-885X⁵ ORCID: 0000-0001-9595-1789Doi: [10.35238/sufefd.1218183](https://doi.org/10.35238/sufefd.1218183)

E-ISSN: 2458-9411

Atıf / Cite as

Gökdemir, F. Şeyma; Gündoğdu, Merve; Muftareviç, Sümeyye; Sunar, Ayşenur; Eyidoğan, Füsün. "Nanopartiküllerin tarımsal bilimlerdeki önemi ve kullanım alanları". *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi* 49 (1) 2023, 11-17. 10.35238/sufefd.1218183

Makale Bilgisi Article Information

Makale Türü Article Type

Derleme Review

Geliş Tarihi Date Received

3 Ocak 2023 3 January 2023

Revizyon Tarihi Date Revised

4 Mart 2023 4 March 2023

Kabul Tarihi Date Accepted

31 Mart 2023 31 March 2023

Yayın Tarihi Date Published

10 Nisan 2023 10 April 2023

Değerlendirme Review Process

İki Dış Hakem, Çift Taraflı Körleme Two External Reviewers, Double-Blind Peer Review

Etik Beyan Ethical Statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur (F. Şeyma Gökdemir). It is declared that scientific and ethical principles have been followed while carrying out and writing this study and that all the sources used have been properly cited (F. Şeyma Gökdemir).

İntihal Kontrolü Plagiarism Check

Bu makale, iTenticate yazılımı ile taranmış ve intihal tespit edilmemiştir. This article has been scanned with iTenticate Software and no plagiarism detected.

Çıkar Çatışması Conflict of Interest

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkiliyor gibi görünebilecek bilinen hiçbir rakip mali çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan ederler. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Finansman Funding

Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır. No external funding has been used to support this research.

Telif Hakkı & Lisans Copyright and License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır. Authors own the copyright of their work published in the journal and their work is published under the CC BY-NC 4.0 license.

1. Giriş

1.1. Nanoteknolojinin tarihçesi

Nanoteknoloji, nanoboyuttaki parçacıkların tıp, sağlık, biyomedikal, biyoteknoloji ve mühendislik gibi birçok alandan kullanılmasıyla geniş bir yelpazeye ulaşan inter disiplinler bir çalışma alanıdır. Nano boyutlu parçacıkların tarihi Mezopotamya zamanındaki çömleklerin üzerindeki altın ve gümüş kaplamalara kadar dayanmaktadır. Ancak nanopartiküllerin bilimsel açıklaması ilk defa Michael Faraday tarafından "The Bakerian Lecture. Experimental relations of gold (and other metals) to light." isimli ünlü makalede gerçekleştirilmiştir (Faraday, 1857; Singh ve ark., 2011). Günümüzdeki Nanoteknoloji kavramı ile ilgili ilk fikirler, Fizikçi Richard Feynman tarafından Amerikan Fizik Derneği'nin yıllık toplantısında ortaya atılmıştır. Feynman; "Hücrelerin çoğu küçüktür, ancak çok aktiftir, maddeler üretirler, hareket ederler, bükülürler ve hepsi küçük ölçekli harika şeyler yapabilirler. Ayrıca bilgi depolarlar. Bizimde o kadar küçük bir nesneyi üretebileceğimizi düşünelim ki, ne istersek yapabiliriz, o seviyede manevra yapan bir nesneyi üretebiliriz." (Feynman, 1960; Asiyambola ve Soboyejo, 2008) şeklinde bir açıklama yaparak nanopartiküller hakkında önemli kanıtlar sunmuştur ve 1965 yılında Nobel Fizik Ödülü'nü kazanmıştır. Nanoteknoloji kelimesinin ilk defa 1974'te Norio Taniguchi tarafından kullanılmıştır. Ancak ilk defa 1986 yılında Eric Drexler tarafından yazılan "Yaratılış Makineleri" adlı kitapta insanlık tarihinde benzeri görülmemiş bir teknoloji gelişimi olarak açıklanmıştır. 1993'te Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde, yarı iletken koloidal kuantum noktaları elde eden nanokristallerin bir sentezini geliştirilmiştir; bu nanoteknolojiyi, biyolojik bilimlerle bütünleştirilen ilk nanoteknolojilerden biridir (Harris ve Bawendi, 2012; Valizadeh ve ark., 2012). 1998'den beri kimya mühendisi Thomas Webster çeşitli tıbbi uygulamalar için nanomalzemelerin tasarımı, sentezi ve değerlendirilmesi üzerinde çalışmaktadır. Tıbbi uygulamalar arasında bakteri büyümesinin inhibisyonu, iltihaplanmanın kontrol edilmesi ve doku büyümesinin teşvik edilmesi gibi çalışmalar bulunmaktadır (Taylor ve Webster, 2011; Seil ve Webster, 2012) Yeni yüzyılda, aralarında kanser tedavisi için kullanılan altın nanokapsüller de dâhil olmak üzere çok sayıda katkı üretilmiştir. 2009 yılında DNA'ya benzer nano ölçekli cihazlar oluşturulmuştur (Heiligtag ve Niederberger, 2013).

1.2. Agronanoteknoloji

Nano boyuttaki parçacıkların yaşam bilimleri veya teknoloji gibi farklı alanlarda kullanılmalarının sebebi çok yönlü fiziko kimyasal özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Jeevanandam ve ark., 2018). Nanoparçacıkların küçük boyutlarına rağmen yüksek bir yüzey hacim oranına sahip olması nedeniyle farklı birçok alanda da kullanılmaktadır (Roduner, 2006).

Son zamanlarda bitki bilimleri ile nanoteknoloji üzerine çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Tohum çimlenmesi, büyümesi, bitkilerin biyotik ve abiyotik streslere karşı korunması ve onların bu streslerle mücadele edebilmesi için verimli alternatif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Wang ve ark., 2016).

Bitki bilimi ile nanoteknolojinin ortak çalışma alanı fitonanoteknoloji ve tarımsal bilimler ile çalışma alanı da agronanoteknoloji olarak isimlendirilmektedir. Son

zamanlardaki agronanoteknoloji uygulamaları tarımın sürdürülebilirliği için akıllı uygulama sistemlerinin başarılı şekilde kullanımına yardımcı olmaktadır. Nano boyutlu parçacıklar, bitkiler üzerinde; hedefe özgü programlama ve çok fonksiyonlu işlemlere neden olabilir (Nair ve ark., 2010). Bu sayede; bitkiler; gübre, böcek ilaçları ve herbisitler gibi zararlı tarım ilaçlarının etkilerini en aza indirebilir. Bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı da koruma sağlayabilir. Örneğin gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), antimikrobiyal özelliklerinden dolayı çok sayıda tıbbi ve endüstriyel uygulamada tercih edilmektedir. (Mahna ve ark., 2013; Mishra ve Singh, 2015). Bu durum çevresel koşulların bitkiler üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabilir.

1.3. Nanopartiküllerin taşınması

Nanopartiküller bitkiye girdikten sonra iki farklı şekilde taşınabilirler. Bunlar apoplastik ve simplastik yollardır. Apoplastik taşıma; plazma zarının dışında hücre duvarı ve hücre dışındaki boşluklarda meydana gelir. Simplastik taşıma ise plasmodesmata ve floem parankimasının porları arasında; hücre sitoplazmasındaki su ve çözünen maddelerle beraber gerçekleşir (Etcheberria ve ark., 2016; Lv ve ark., 2019). Bitki hücre duvarı, nanopartiküllere maruz kalan ilk bölgedir. Nanopartiküller veya nanopartiküllerden çözülmüş metal iyonları, pektinin -COOH gruplarıyla bir kompleks oluşturan kök dokularının hücre duvarına girerler (Yang ve ark., 2008). Bu bağlanma, hücre duvarı ve zarı boyunca simplastik veya apoplastik çözünen taşınım modunu değiştirebilir ve bu da kök uzamasının inhibisyonuna yol açar (Horst ve ark., 2010).

Bitkilerin dışarıdan uygulanan nanopartikülleri alabilmesi için, hem kökte hem de yaprakta farklı ve karmaşık süreçler meydana gelmektedir. Bu süreçler bitkinin anatomik ve fizyolojik farklılıklarına göre değişiklik gösterebilir. Yaprak yüzeyine uygulanan nanopartiküller; stoma, hidatod, stigma, kabuk gibi mikro ölçekli dış yüzeylerden doğrudan alınabilirler. Ancak sürgün yüzeyleri, biyopolimerlerden oluşan bir kütikül tabakası ile kaplanır. Bu tabaka bitki için lipofilik bir bariyer görevi görür ve nanopartikül geçişini engeller. Ancak, nano-TiO₂'nin kütikülde delikler oluşturabildiği gösterilmiştir (Larue ve ark., 2014; Schwab ve ark., 2016). Kök seviyesinde, rhizodermis tabakasının lateral kök birleşme yerleri ve özellikle kök ucunun yakınından nanopartiküllerin emilimi gerçekleşirken kökün üst kısımları suberin varlığından dolayı nanopartiküllerin geçişini engeller (Chichiricò ve Poma, 2015). Topraktaki simbiyotik bakterilerin ve mantarların varlığının da nanopartikül emilimi üzerine tartışmalı roller oynadığı kanıtlanmıştır. Örneğin topraktaki bakteri ve mantarların varlığı, gerçek otlarda farklı tipte ağır metal nanopartiküllerinin birikimini arttırırlar, ancak baklagillerde nano-Ag ve nano-FeO emilimini azaltırlar (Whiteside ve ark., 2009; Feng ve ark., 2013; Guo ve Chi, 2014).

1.4. Nanopartiküllerin bitkiler üzerindeki etkileri

Bazı çalışmalar bitkiler üzerine uygulanan nanopartiküllerin bitki büyüme ve gelişmesini teşvik ettiğini göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada; Cu₂O (0-160 ppm) ve TiO₂ (0.05-0.2 g L⁻¹) gibi nanopartiküllerin çimlenmeyi, kök / sürgün uzamasını ve transpirasyonu artırarak domatesin büyümesini teşvik ettiği gösterilmiştir (Ananda ve ark., 2019). Nanopartiküllerin bitkilerin fotosentezi de dahil

olmak üzere birçok fizyolojik aktivite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu kategoride TiO_2 , CeO_2 ve ZnO 'nun nanopartikülleri önemlidir. Örnek olarak, TiO_2 nanopartikülleri ıspanak büyümesini; (i) ışık emilimini iyileştirerek, (ii) RUBISCO enziminin üretimini artırarak ve (iii) kloroplastta UV radyasyonunun aracılık ettiği oksidatif stresi azaltarak önemli ölçüde iyileştirmiştir (Yang ve ark., 2007; Umeyama ve ark., 2015).

Ayrıca, nükleotidlerin, proteinlerin ve diğer fitoaktif moleküllerin nanopartikül aracı hedeflenmiş dağılımı, bitki metabolizmasının genetik modifikasyonu ve düzenlenmesi için potansiyele sahiptir (Scheringer, 2008). Tarım kimyasallarının kontrolü ve salınımı için, nanoteknolojinin kullanımı; bitki koruma ürünlerinin zararlarını azaltabilir, gübrelerdeki besin kayıplarını azaltabilir ve optimize edilmiş besin yönetimi yoluyla ürün verimini arttırabilir.

Tarımsal kimyasalları kontrollü bir şekilde serbest bırakmak için, çeşitli nanomateryaller tasarlanmaktadır. Örneğin zirai kimyasalların neden olduğu hasardan bitkiyi korumak için meso-gözenekli silika nanopartiküller kullanılmaktadır. Bunlar çekirdeğe avermektin gibi pestisitleri yüklemektedir. Bu işlem pestisiti fotodegradasyondan korurken, aynı zamanda salınımına izin verir. Benzer şekilde, bitkileri böceklerle karşı korumak amacıyla, böceklerin kütiküler lipitlerine fitoabsorbsiyon yoluyla girerek ölümlere neden olabilir (Li ve ark., 2007; Barik ve ark., 2008). Nanopartikül bazlı herbisitler, düşük dozlarda parazitik yabancı otları kontrol etmek için de kullanılmaktadır (Goldwasser ve ark., 2003). Ayrıca nanopartikül içerikli gübrelerin kullanılması, bitkilerin besin kullanım verimliliğini de arttırmaktadır. Örneğin bitkide düşük fosfat (PO_4^{3-}) salınımını sağlayan gübrelerin kullanımı, sulardaki ötrofikasyon riskini azaltarak çevrenin korunmasına ve tarım alanlarının verimliliğine katkı sağlar (Liu ve Lal, 2014).

1.5. Nanopartiküllerin fitotoksitesisi

Nanopartiküllerin, bitkiler üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. Tüm bu çalışmalar doğrultusunda, nanopartiküllerin yüksek konsantrasyondaki birikimlerinin bitki üzerinde toksik etkiye sebep olduğu bilinmektedir. Nanopartiküllerin toksik etkileri, bitkinin fizyolojik parametrelerini, çimlenme yüzdesini ve verimini, kök ve gövde uzamasını, biyo kütleyi ve yaprak sayısını etkileyebilir hatta bitki ölümüne bile neden olabilir.

Çok çeşitli bitkilerde, nanopartiküllerin etkileri ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da, konu hala güncelliğini korumaktadır. Ancak yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu; domates, buğday, soğan ve kabak gibi bitkilerde metal bazlı nanopartiküllerin fazlalığının elektron taşıma zincirine müdahale ettiğini ve reaktif oksijen türlerini (ROS) bozarak oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir (Dimkpa ve ark., 2013; Pagano ve ark., 2016). Bitkilerde nanopartikül kaynaklı hücre içi oksidatif stres, antioksidan aktivitenin artmasına neden olur ve bunların ölçümü, toksisitenin biyo-göstergesi olarak işlev görür (Sardoiwala ve ark., 2018). Bu sistem, peroksidazlar (glutasyon peroksidaz, askorbat peroksidaz ve guaiacol peroksidaz), süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimleri içermektedir. Ayrıca fenolik bileşikler, çeşitli karotenoidler, askorbat, glutasyon, α -tokoferoller ve prolin gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşikler de nanopartikül stresi altında reaktif oksijen türlerinin zararlı etkisine yanıt olarak bitki sistemi tarafından daha yüksek miktarlarda üretilir (Das ve

Roychoudhury, 2014; Zelalem ve ark., 2015; Ozyigit ve ark., 2016).

Nanopartiküller, bitkilerde doğrudan veya dolaylı olarak genotoksik etkilere neden olabilir DNA ve nanopartiküller arasındaki fiziksel etkileşimler, (i) fosforilasyon, (ii) DNA bazları arasında DNA yığınları, (iii) gen regülasyonu / ekspresyonu ve (iv) eklenti oluşumunu değiştiren veya modifiye eden genotoksik etkiye neden olur. Sonuncusu, DNA onarım mekanizmalarının inhibisyonu nedeniyle değişen gen ekspresyonundan kaynaklanabilir (Mehrian ve De Lima, 2016; Ghosh ve ark., 2019). Nanopartiküllerin genotoksik etkisini değerlendirilirken; mitoz veya mayoz sırasında anormal kromozomların ortaya çıkması, ploidi seviyelerinde değişiklik, kardeş kromatidler arasındaki değişim, DNA lezyonları ve genetik mutasyonlar göz önünde bulundurulmaktadır (Pakrashi ve ark., 2014; Ghosh ve ark., 2019).

Bitki hücrelerindeki nanopartikül birikimi bitki sekonder metabolizmasını ve hormonal dengeyi de etkilemektedir. Bu nedenle bitki büyümesi de olumsuz yönde etkilenmektedir (Faisal ve ark., 2013; Pakrashi ve ark., 2014). Nanopartikülün bitki hücreleriyle etkileşiminin başka bir sitotoksik sonucuda apoptoz yani programlanmış hücre ölümüdür. Bununla birlikte, nanopartiküllerin apoptozu indüklediğine dair çok az çalışma vardır. Bir çalışmada, domates köklerinde apoptoz analizinde, kökler 2 mg NiO nanopartikülüne maruz bırakıldığında apoptotik (%21,8) ve nekrotik (% 24) hücre popülasyonunda negatif kontrole kıyasla önemli bir artış gözlemlenmiştir (Faisal ve ark., 2013).

Transkriptom analizleri ve omik tabanlı farklı çalışmalar nanopartikül (NP) türlerine (örneğin, çinko oksit, fullerenler veya titanyum dioksit) maruz kalmanın bitki de fosfat yoksunluğuna sebep olduğunu, patojenlere ve çeşitli streslere yanıt oluşturabilecek yollardaki önemli sayıda geni baskıladığını ortaya çıkarmıştır (Ruotolo ve ark., 2018; Sanzari ve ark., 2019). Nanopartiküllerin çeşitli mahsullerin gen ekspresyonunu, proteomunu, miRNA ekspresyonunu ve metabolomunu değiştirdiği bildirilmiştir (Ahmed ve ark., 2021).

1.6. Nanobiyosensörler

Nanopartiküllerin en dikkat çekici kullanımlarından birisi de gıda biyoteknolojisi, tarım ve gıda endüstrisi alanlarında biyosensörler yani "algılama malzemeleri" olarak kullanılmasıdır (Duhan ve ark., 2017; Chaudhry ve ark., 2018). Plazmonik nanosensörler, floresan rezonans enerji transferi (FRET) tabanlı nanosensörler, karbon bazlı elektrokimyasal nanosensörler, nanotel nano sensörleri ve antikor nanosensörler dahil olmak üzere bitkilerde farklı nano sensör türleri kategorileri test edilmiştir. Bitkilerde nanosensörlerin kullanımı ilk aşamada olmasına rağmen varolan çalışmalar; bitki metabolik akışının, gıda ürünlerindeki ve bakterilerdeki pestisit kalıntılarının, bitkilerdeki viral ve fungal patojenlerin nanomateryaller sayesinde algılandığını göstermiştir (Rai ve ark., 2012; Duhan ve ark., 2017; Sanzari ve ark., 2019).

Nanobiyosensörlerin tarımsal alanlardaki kullanım alanları gün geçtikçe genişlemektedir. Özellikle, algılama ve izleme açısından oldukça etkilidir. Moleküler düzeyde, strese maruz kalan bitkilerin biyokimyasal ve morfolojik olarak tepkilerinin belirlenebilmektedir. Hem kuraklık ve kirlenmeye maruz kalma gibi abiyotik etmenler hem de, böcek istilası, fungal hastalık tespiti gibi biyotik etmenlerin belirlenebilmesi için nanobiyosensörlerin kullanımı artmaktadır (Afsharinejad ve ark., 2015). Ayrıca, bitki büyüme dönemleri boyunca nanosensörlere GPS

teknolojileri eklenerek, bitki yaşamı boyunca iklimsel değişiklikler, sulama sistemlerinin kontrolü, toprak ve su gerilimi ile ilgili bilgilere erişilebilir. Böylelikle, kontrollü tarım sistemleri kullanılarak ürün veriminin ve kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır (Humbal ve Pathak, 2023).

1.7. Yeşil nanoteknoloji

Nanopartiküller, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve hibrit teknikleri içeren çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenebilir (Mohanpuria ve ark., 2008; Tiwari ve ark., 2008; Luechinger ve ark., 2010). Nanopartiküllerin geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlerle üretilmesi, çevresel tehlikeler olan toksik yan ürünlerle sonuçlanır. Ek olarak, bu partiküller sağlıkla ilgili sorunlar nedeniyle tıpta, özellikle klinik alanlarda kullanılamaz (Parashar ve ark., 2009). Daha kısa sürede tanımlanmış boyut ve şekillere sahip büyük miktarlarda nanopartiküller üretmek için geleneksel yöntemler kullanılabilir; ancak bu teknikler karmaşık, maliyetli, verimsiz ve modası geçmiştir. Son yıllarda, üretim sürecinde toksik atık ürünler üretmeyen çevre dostu nanopartiküllerin sentezine ilgi artmaktadır (Daniel ve Astruc, 2004; Li ve ark., 2011; Chauhan ve ark., 2012). Geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif olarak nanomateryal üretimi için güvenli ve ekolojik olarak sağlam kabul edilen biyoteknolojik araçlar kullanılarak nanopartikül sentezi gerçekleştirilebilir. Nanoteknolojinin en dikkat çekici kullanımı; doğal kaynakların kullanılarak nanopartikül (NP) sentezi yapılabilmesidir (Ahmed ve ark., 2021). Nanopartikül sentezi yapılırken çoğunlukla yeşil bitkiler kullanıldığından dolayı (yeşil sentez) bu yeni bilim alanı da; “yeşil nanobiyoteknoloji” (Green Nanobiotechnology) olarak adlandırılmaktadır (Narayanan ve Sakthivel, 2011). Yeşil sentez, bitkiler veya bitkilerin özütleri kullanılarak, daha çevre dostu olan, boyut ve şekil açısından daha kontrollü bir sentez sağlayan metalik nanopartiküllerin biyolojik sentezini sağlar (Kumar ve Yadav, 2009).

Genel olarak, yeşil nanobiyoteknoloji, çeşitli biyoteknolojik araçların yardımıyla mikroorganizmaları, bitkileri ve virüsleri veya bunların proteinler ve lipitler gibi yan ürünlerini içeren biyolojik yollar kullanarak nanopartikülleri veya nanomalzemeleri sentezlemek anlamına gelir. Yeşil teknoloji ile üretilen nanopartiküller, çeşitli yönlerden fiziksel ve kimyasal yöntemlerle üretilenlerden çok daha üstündür. Örneğin, yeşil teknikler pahalı kimyasalların kullanımını ortadan kaldırır, daha az enerji tüketir ve çevreye zarar vermeyen ürünler ve yan ürünler üretir (Humbal ve Pathak, 2023).

Biyolojik bir sistem kullanılarak nanopartiküllerin sentezi için üç ana adım izlenir: kullanılan solvent ortamının seçimi, çevre dostu ve çevreye zarar vermeyen bir indirgeme ajanı seçimi ve sentezlenen nanopartikülleri stabilize etmek için bir kapak ajanı olarak toksik olmayan bir materyalin seçimidir (Almutairi ve Alharbi, 2015; Ambrosone ve ark., 2016).

Yeşil Nanoteknoloji, bitki hastalıklarının yönetimi için yeni bir yaklaşımdır. Yeşil metal nanopartiküllerin sentezi için çeşitli mikroorganizma ve bitki özleri kullanılmaktadır. Böylelikle nanopartiküllerin yeşil sentezi en uygun, basit ve çevre dostu yöntem olup, toksik kimyasalların kullanımından ve zararlı / tehlikeli yan ürünlerin oluşmasından kaçınarak kimyasal ve fiziksel süreçlerin yan etkilerini en aza indirir. Yeşil sentezle elde edilen antimikrobiyal, antioksidan ve toksik olmayan nanopartiküllerin fiziksel ve in vitro etkileri giderek daha önemli hale gelmektedir. Metal nanopartiküller hem

antifungal hem de antibakteriyel aktiviteye sahiptir, bu nedenle bunlar bitki hastalıklarıyla savaşmak için gelecekteki silahlar olarak kullanılabilir (Ege ve ark., 2020; Nargund ve ark., 2021).

2. Sonuç

Nanopartiküllerin bitkiler üzerindeki çalışma alanı gittikçe genişlemektedir. Elde edilen veriler zaman zaman çeşitli çelişkiler oluşturduğundan dolayı fitonanoteknoloji üzerinde daha fazla çalışılmalıdır. Özellikle gelecekte tarımın ve ekosistemin sürdürülebilirliği için bitkiler üzerindeki biyofonksiyonel tüm mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir. En umut verici çalışmalar tarımsal alanları tehdit eden biyotik stres etmenleriyle mücadele etmek için nanopartiküllerin kullanılabilme potansiyelidir. Hastalık stresleriyle mücadele etmek için özellikle yeşil sentezle üretilmiş nanopartikül içerikli ürünlerin kullanılmasına olan ilgi artacaktır. Gelecekteki çalışmalar muhtemelen maksimum seviyede antimikrobiyal etkiye ve minimum seviyede toksisiteye sahip nanopartiküller elde etmeye odaklanacaktır. Bu nedenle birçok uygulama alanında kullanılan metalik nanopartiküllerin özellikle toksik olmayan yeşil sentez yöntemleri ile sentezlenmesi önemli bir noktadır.

Yazar Katkı Beyanı

Fatma Şeyma Gökdemir: Kavramsallaştırma, Metodoloji, Yazılım, Veri iyileştirme, Yazma-Özgün taslak hazırlama, Görselleştirme, Denetleme, Kaynaklar, Yazma-İnceleme ve Düzenleme.

Merve Gündoğdu: Yazılım ve Yazma-Özgün taslak hazırlama

Sümeyye Muftareviç: Yazılım ve Yazma-Özgün taslak hazırlama

Ayşenur Sunar: Yazılım ve Yazma-Özgün taslak hazırlama

Fusun Eyidoğan: Kavramsallaştırma, Metodoloji, Veri iyileştirme, İnceleme, Denetleme, Doğrulama, Yazma-İnceleme ve Düzenleme

Kaynaklar

- Afsharinejad, A., Davy, A., Jennings, B. ve Brennan, C., 2015, Performance analysis of plant monitoring nanosensor networks at THz frequencies, *IEEE Internet of Things Journal*, 3 (1), 59-69.
- Ahmed, B., Rizvi, A., Ali, K., Lee, J., Zaidi, A., Khan, M. S. ve Musarrat, J., 2021, Nanoparticles in the soil-plant system: a review, *Environmental Chemistry Letters*, 19, 1545-1609.
- Almutairi, Z. M. ve Alharbi, A., 2015, Effect of silver nanoparticles on seed germination of crop plants, *International Journal of Nuclear and Quantum Engineering*, 9 (6), 689-693.
- Ambrosone, A., Marchesano, V., Carregal-Romero, S., Intartaglia, D., Parak, W. J. ve Tortiglione, C., 2016, Control of Wnt/ β -catenin signaling pathway in vivo via light responsive capsules, *ACS nano*, 10 (4), 4828-4834.
- Ananda, S., Shobha, G., Shashidhara, K. ve Mahadimane, V., 2019, Nano-cuprous oxide enhances seed germination and seedling growth in *Lycopersicon esculentum* plants, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9 (2), 296-302.
- Asiyanbola, B. ve Soboyejo, W., 2008, For the surgeon: an introduction to nanotechnology, *Journal of surgical education*, 65 (2), 155-161.
- Barik, T., Sahu, B. ve Swain, V., 2008, Nanosilica—from medicine to pest control, *Parasitology research*, 103, 253-258.
- Chaudhry, N., Dwivedi, S., Chaudhry, V., Singh, A., Saquib, Q., Azam, A. ve Musarrat, J., 2018, Bio-inspired nanomaterials in agriculture and food: Current status, foreseen applications and challenges, *Microbial pathogenesis*, 123, 196-200.
- Chauhan, R. P., Gupta, C. ve Prakash, D., 2012, Methodological advancements in green nanotechnology and their applications in biological synthesis of herbal nanoparticles, *International Journal of Bioassays (IJB)*.
- Chichiricò, G. ve Poma, A., 2015, Penetration and toxicity of nanomaterials in higher plants, *Nanomaterials*, 5 (2), 851-873.
- Daniel, M.-C. ve Astruc, D., 2004, Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology, *Chemical reviews*, 104 (1), 293-346.
- Das, K. ve Roychoudhury, A., 2014, Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants, *Frontiers in environmental science*, 2, 53.
- Dimkpa, C. O., McLean, J. E., Martineau, N., Britt, D. W., Haverkamp, R. ve Anderson, A. J., 2013, Silver nanoparticles disrupt wheat (*Triticum aestivum* L.) growth in a sand matrix, *Environmental science & technology*, 47 (2), 1082-1090.
- Duhan, J. S., Kumar, R., Kumar, N., Kaur, P., Nehra, K. ve Duhan, S., 2017, Nanotechnology: The new perspective in precision agriculture, *Biotechnology Reports*, 15, 11-23.
- Ege, E., Kurtay, G., Karaca, B., Büyük, İ., Gökdemir, F. Ş. ve Sumer, A., 2020, Green synthesis of silver nanoparticles from *Phaseolus vulgaris* L. extracts and investigation of their antifungal activities, *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 49 (1), 11-23.
- Etcheberria, E., Gonzalez, P., Bhattacharya, P., Sharma, P. ve Ke, P. C., 2016, Determining the size exclusion for nanoparticles in citrus leaves, *HortScience*, 51 (6), 732-737.
- Faisal, M., Saquib, Q., Alatar, A. A., Al-Khedhairi, A. A., Hegazy, A. K. ve Musarrat, J., 2013, Phytotoxic hazards of NiO-nanoparticles in tomato: a study on mechanism of cell death, *Journal of hazardous materials*, 250, 318-332.
- Faraday, M., 1857, X. The Bakerian Lecture.—Experimental relations of gold (and other metals) to light, *Philosophical transactions of the Royal Society of London* (147), 145-181.
- Feng, Y., Cui, X., He, S., Dong, G., Chen, M., Wang, J. ve Lin, X., 2013, The role of metal nanoparticles in influencing arbuscular mycorrhizal fungi effects on plant growth, *Environmental science & technology*, 47 (16), 9496-9504.
- Feynman, R. P., 1960, An invitation to enter a new field of physics, *Int. J. Eng. Sci*, 23 (8).
- Ghosh, M., Ghosh, I., Godderis, L., Hoet, P. ve Mukherjee, A., 2019, Genotoxicity of engineered nanoparticles in higher plants, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 842, 132-145.
- Goldwasser, Y., Eizenberg, H., Golan, S. ve Kleifeld, Y., 2003, Control of Orobancha crenata and Orobancha aegyptiaca in parsley, *Crop Protection*, 22 (2), 295-305.
- Guo, J. ve Chi, J., 2014, Effect of Cd-tolerant plant growth-promoting rhizobium on plant growth and Cd uptake by *Lolium multiflorum* Lam. and *Glycine max* (L.) Merr. in Cd-contaminated soil, *Plant and soil*, 375, 205-214.
- Harris, D. K. ve Bawendi, M. G., 2012, Improved precursor chemistry for the synthesis of III-V quantum dots, *Journal of the American Chemical Society*, 134 (50), 20211-20213.
- Heiligtag, F. J. ve Niederberger, M., 2013, The fascinating world of nanoparticle research, *Materials today*, 16 (7-8), 262-271.
- Horst, W. J., Wang, Y. ve Eticha, D., 2010, The role of the root apoplast in aluminium-induced inhibition of root elongation and in aluminium resistance of plants: a review, *Annals of botany*, 106 (1), 185-197.
- Humbal, A. ve Pathak, B., 2023, Application of Nanotechnology in Plant Growth and Diseases Management: Tool for Sustainable Agriculture, In: *Agricultural and Environmental Nanotechnology: Novel Technologies and their Ecological Impact*, Eds: Springer, p. 145-168.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A. ve Danquah, M. K., 2018, Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations, *Beilstein journal of nanotechnology*, 9 (1), 1050-1074.
- Kumar, V. ve Yadav, S. K., 2009, Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 84 (2), 151-157.
- Larue, C., Castillo-Michel, H., Sobanska, S., Cécillon, L., Bureau, S., Barthès, V., Ouerdane, L., Carrière, M. ve Sarret, G., 2014, Foliar exposure of the crop *Lactuca sativa* to silver nanoparticles: evidence for internalization and changes in Ag speciation, *Journal of hazardous materials*, 264, 98-106.
- Li, X., Xu, H., Chen, Z.-S. ve Chen, G., 2011, Biosynthesis of nanoparticles by microorganisms and their applications, *Journal of nanomaterials*, 2011, 1-16.
- Li, Z. Z., Chen, J. F., Liu, F., Liu, A. Q., Wang, Q., Sun, H. Y. ve Wen, L. X., 2007, Study of UV-shielding properties of novel porous hollow silica nanoparticle carriers for avermectin, *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 63 (3), 241-246.

- Liu, R. ve Lal, R., 2014, Synthetic apatite nanoparticles as a phosphorus fertilizer for soybean (*Glycine max*), *Scientific reports*, 4 (1), 5686.
- Luechinger, N. A., Grass, R. N., Athanassiou, E. K. ve Stark, W. J., 2010, Bottom-up fabrication of metal/metal nanocomposites from nanoparticles of immiscible metals, *Chemistry of Materials*, 22 (1), 155-160.
- Lv, J., Christie, P. ve Zhang, S., 2019, Uptake, translocation, and transformation of metal-based nanoparticles in plants: recent advances and methodological challenges, *Environmental Science: Nano*, 6 (1), 41-59.
- Mahna, N., Vahed, S. Z. ve Khani, S., 2013, Plant in vitro culture goes nano: nanosilver-mediated decontamination of ex vitro explants, *J Nanomed Nanotechol*, 4 (161), 1.
- Mehrian, S. K. ve De Lima, R., 2016, Nanoparticles cyto and genotoxicity in plants: Mechanisms and abnormalities, *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 6, 184-193.
- Mishra, S. ve Singh, H., 2015, Biosynthesized silver nanoparticles as a nanoweapon against phytopathogens: exploring their scope and potential in agriculture, *Applied microbiology and biotechnology*, 99, 1097-1107.
- Mohanpuria, P., Rana, N. K. ve Yadav, S. K., 2008, Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications, *Journal of nanoparticle research*, 10, 507-517.
- Nair, R., Varghese, S. H., Nair, B. G., Maekawa, T., Yoshida, Y. ve Kumar, D. S., 2010, Nanoparticulate material delivery to plants, *Plant science*, 179 (3), 154-163.
- Narayanan, K. B. ve Sakthivel, N., 2011, Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents, *Advances in colloid and interface science*, 169 (2), 59-79.
- Nargund, V., Vinay, J., Basavesha, K., Chikkanna, S., Jahagirdar, S. ve Patil, R., 2021, Green Nanotechnology and Its Application in Plant Disease Management, *Emerging Trends in Plant Pathology*, 591-609.
- Ozyigit, I. I., Filiz, E., Vatansever, R., Kurtoglu, K. Y., Koc, I., Öztürk, M. X. ve Anjum, N. A., 2016, Identification and comparative analysis of H₂O₂-scavenging enzymes (ascorbate peroxidase and glutathione peroxidase) in selected plants employing bioinformatics approaches, *Frontiers in Plant Science*, 7, 301.
- Pagano, L., Servin, A. D., De La Torre-Roche, R., Mukherjee, A., Majumdar, S., Hawthorne, J., Marmiroli, M., Maestri, E., Marra, R. E. ve Isch, S. M., 2016, Molecular response of crop plants to engineered nanomaterials, *Environmental science & technology*, 50 (13), 7198-7207.
- Pakrashi, S., Jain, N., Dalai, S., Jayakumar, J., Chandrasekaran, P. T., Raichur, A. M., Chandrasekaran, N. ve Mukherjee, A., 2014, In vivo genotoxicity assessment of titanium dioxide nanoparticles by *Allium cepa* root tip assay at high exposure concentrations, *PLoS one*, 9 (2), e87789.
- Parashar, V., Parashar, R., Sharma, B. ve Pandey, A. C., 2009, Parthenium leaf extract mediated synthesis of silver nanoparticles: a novel approach towards weed utilization, *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, 4 (1).
- Rai, V., Acharya, S. ve Dey, N., 2012, Implications of nanobiosensors in agriculture. *J Biomater Nanobiotechnol* 3: 315-324.
- Roduner, E., 2006, Size matters: why nanomaterials are different, *Chemical society reviews*, 35 (7), 583-592.
- Ruotolo, R., Maestri, E., Pagano, L., Marmiroli, M., White, J. C. ve Marmiroli, N., 2018, Plant response to metal-containing engineered nanomaterials: an omics-based perspective, *Environmental science & technology*, 52 (5), 2451-2467.
- Sanzari, I., Leone, A. ve Ambrosone, A., 2019, Nanotechnology in plant science: to make a long story short, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 120.
- Sardoiwala, M. N., Kaundal, B. ve Choudhury, S. R., 2018, Toxic impact of nanomaterials on microbes, plants and animals, *Environmental Chemistry Letters*, 16, 147-160.
- Scheringer, M., 2008, Environmental risks of nanomaterials, *Nature Nanotechnology*, 3 (6), 322-323.
- Schwab, F., Zhai, G., Kern, M., Turner, A., Schnoor, J. L. ve Wiesner, M. R., 2016, Barriers, pathways and processes for uptake, translocation and accumulation of nanomaterials in plants-Critical review, *Nanotoxicology*, 10 (3), 257-278.
- Seil, J. T. ve Webster, T. J., 2012, Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature, *International journal of nanomedicine*, 2767-2781.
- Singh, M., Manikandan, S. ve Kumaraguru, A., 2011, Nanoparticles: a new technology with wide applications, *Research Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 1 (1), 1-11.
- Taylor, E. ve Webster, T. J., 2011, Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles, *International journal of nanomedicine*, 1463-1473.
- Tiwari, D. K., Behari, J. ve Sen, P., 2008, Time and dose-dependent antimicrobial potential of Ag nanoparticles synthesized by top-down approach, *Current Science*, 647-655.
- Umeyama, T., Matano, D., Baek, J., Gupta, S., Ito, S., Subramanian, V. ve Imahori, H., 2015, Boosting of the performance of perovskite solar cells through systematic introduction of reduced graphene oxide in TiO₂ layers, *Chemistry Letters*, 44 (10), 1410-1412.
- Valizadeh, A., Mikaeili, H., Samiei, M., Farkhani, S. M., Zarghami, N., Kouhi, M., Akbarzadeh, A. ve Davaran, S., 2012, Quantum dots: synthesis, bioapplications, and toxicity, *Nanoscale research letters*, 7, 1-14.
- Wang, P., Lombi, E., Zhao, F.-J. ve Kopittke, P. M., 2016, Nanotechnology: a new opportunity in plant sciences, *Trends in plant science*, 21 (8), 699-712.
- Whiteside, M. D., Treseder, K. K. ve Atsatt, P. R., 2009, The brighter side of soils: quantum dots track organic nitrogen through fungi and plants, *Ecology*, 90 (1), 100-108.
- Yang, F., Liu, C., Gao, F., Su, M., Wu, X., Zheng, L., Hong, F. ve Yang, P., 2007, The improvement of spinach growth by nano-anatase TiO₂ treatment is related to nitrogen photoreduction, *Biological trace element research*, 119, 77-88.
- Yang, J. L., Li, Y. Y., Zhang, Y. J., Zhang, S. S., Wu, Y. R., Wu, P. ve Zheng, S. J., 2008, Cell wall polysaccharides are specifically involved in the exclusion of aluminum from the rice root apex, *Plant Physiology*, 146 (2), 602.
- Zelalem, G., Azamal, H., Masresha, F. ve Gietahun, Y., 2015, Growth, water status, physiological, biochemical and yield response of Stay Green sorghum (*Sorghum bicolor* (L.) Moench) varieties-a field trial under drought-prone area in Amhara Regional State, Ethiopia, *Journal of Agronomy*, 14 (4), 188-202.

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Derleme Makaleleri / Review Articles

- Apoptozis 1-10**
Apoptosis
Derya Okuyan
- Nanopartiküllerin tarımsal bilimlerdeki önemi ve kullanım alanları 11-17**
Importance of nanoparticles in agricultural science and their use areas
F. Şeyma Gökdemir, Merve Gündoğdu, Sümeyye Muftareviç, Ayşenur Sunar, Füsün Eyidoğan

İletişim / Correspondence

Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı
Alaeddin Keykubat Kampusu, Selçuklu, 42130, Konya
<http://dergipark.gov.tr/sufefd>
index.sufefd@selcuk.edu.tr / selcukfendergi@gmail.com

E-ISSN 2458-9411

