

# Yaşlanma ve Hastalıkta Mitokondriyal DNA

Kromozomlardan başka, mitokondri denilen hücre yapılarında bulunan DNA'daki kusurlar, belki de çoğu yaşlanmayı hızlandıran, bir seri hastalığa neden olur.

Doç.Dr. Adli Denizli - Handan Yavuz  
Hacettepe Üniversitesi Kimya Böl.  
Biyokimya ABD



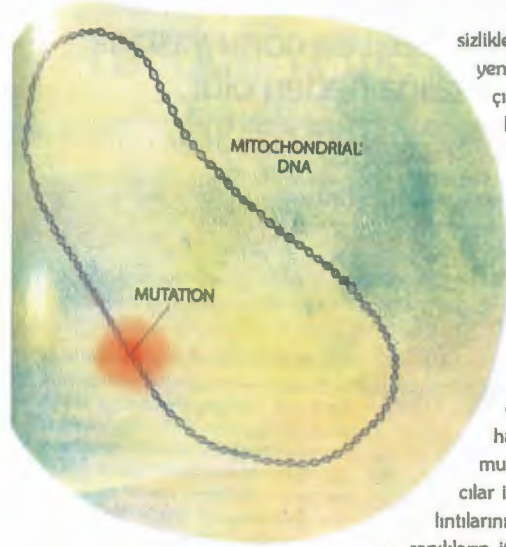
**G**örünüşte sağlıklı, beş yaşındaki bir çocukta açıklanamaz bir şekilde duyma bozukluğu başladı. Bu on sekizine kadar süreyle süregeldi. Bu arada hipertansiyon olduğu tanısı kondu ve ara

sıra nöbetlere tutulduğu görüldü. Yirmi üç yaşına geldiğinde görme yeteneği zayıflamıştı, katarakt, glaukoma ve retinada ilerleyen bir bozulma söz konusuydu. Beş yılda şiddetli rahatsızlıklar geçirdi ve

böbrekleri iflas etti. Bu sebeple yirmi sekiz yaşında öldü. Problemlerin kökeni genlerindeki ufak bir eksiklikti, ancak bu bilinen kromozomal DNA'da değildi.



VÜCUTTAKI HER HÜCRE, hücrelerin güç santrali olan yüzlerce mitokondri içerir. Tek bir mitokondri, herbiri enerji üretiminde yer alan 37 gen içeren birkaç DNA halkası içerir. Mitokondriyal genlerdeki mutasyonlar yalnızca anneden kalıtılır. Bunlar bazen yıkıcı, özellikle beyin ve kaslarda, dejeneratif hastalıklara neden olurlar. Şekildeki beyin görüntüsü mitokondriyal DNA hastalıklarına sahip insanlardaki genel görünüştür bazal gangliadaki dejenerasyon (çerçeve içindeki), koordine hareketten sorumlu bölgededir.



sizlikleri gibi, hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan kronik, dejeneratif hastalıkların etkenidir.

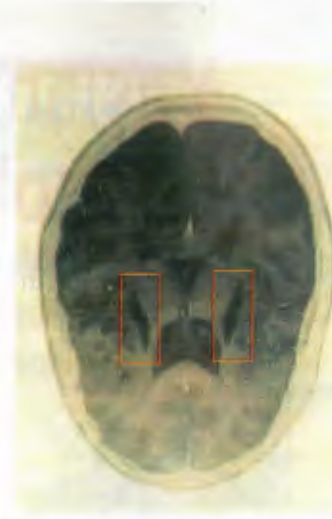
Mitokondriyal DNA son zamanlarda başka alanlarda da dikkati çekmektedir. Bilimadamları, farklı popülasyonlara ait mitokondriyal DNA baz çiftlerinin dizilimini karşılaştırarak evrim ve küresel göçler hakkında ipuçları bulmuşlardır. Adli araştırmacılar ise kayıp askerlerin kalıntılarını teşhis etmek ve sanıkların itham edildikleri suçtan sorumlu olup olmadıklarına karar vermek için kullanmışlardır.

Bunun yerine, hücrelerin güç santrali olan mitokondrinin kendi DNA halkasındaki anormalliklerin kaynağıydı.”

Mitokondrinin kendine ait bir geni olduğu 1963'ten bu yana biliniyordu, fakat bu genlerdeki hatalar 1988'e kadar insan hastalıkları ile özdeşleştirilmemişti. Aynı yıl, genç ergin körlüğünün (Leber kalıtsal optik nöropati) bir şeklinin mitokondriyal genlerdeki nokta mutasyonları sonucu oluştuğu açıklandı. Yine bu sıralarda mitokondriyal DNA'daki geniş segmentlerin delesyonu ile kas bozuklukları arasında ilgi olduğu bulundu. Artan kanıtlara göre mitokondrideki genlerin hasarı, Alzheimer ve çeşitli hareket denge-

likleri ile özdeşleştirilmemişti. Aynı yıl, genç ergin körlüğünün (Leber kalıtsal optik nöropati) bir şeklinin mitokondriyal genlerdeki nokta mutasyonları sonucu oluştuğu açıklandı. Yine bu sıralarda mitokondriyal DNA'daki geniş segmentlerin delesyonu ile kas bozuklukları arasında ilgi olduğu bulundu. Artan kanıtlara göre mitokondrideki genlerin hasarı, Alzheimer ve çeşitli hareket denge-

likleri ile özdeşleştirilmemişti. Aynı yıl, genç ergin körlüğünün (Leber kalıtsal optik nöropati) bir şeklinin mitokondriyal genlerdeki nokta mutasyonları sonucu oluştuğu açıklandı. Yine bu sıralarda mitokondriyal DNA'daki geniş segmentlerin delesyonu ile kas bozuklukları arasında ilgi olduğu bulundu. Artan kanıtlara göre mitokondrideki genlerin hasarı, Alzheimer ve çeşitli hareket denge-



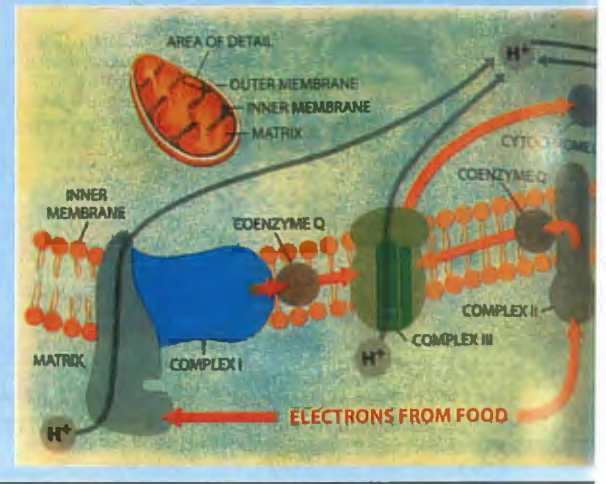
hormon üretim dokuları olduğu açığa kavuşturulmuştur.

Bilimadamları başlarda çekirdek gen mutasyonları ile mitokondriyal bozukluklara açıklık getirmeye çalışmışlardır. Ancak 1980'lerin başında mitokondriyal DNA'nın on üç proteini yapılarını belirlerken, ATP sentetaz ve solunum zincirleri alt ünitelerini ve bunları bağlamaya yardımcı yirmi dört RNA molekülünü de belirlediği anlaşılmıştır. Bu bulgular, mitokondrinin enerji üretim kapasitesinin, mitokondriyal DNA mutasyonları sonucu bozulduğunu ve hastalıkların oluştuğunu açıklamaktadır.

1988'den bu yana araştırmacılar mitokondriyal DNA'daki kusurlardan kaynaklanan sendromlarla ilgili önemli bilgiler ortaya çıkarmışlardır. Mitokondriyal DNA özürlerinden kaynaklanan hastalıklar kalıtsal olabildiği gibi, yumurtada ya da erken embriyonik gelişimde kendiliğinden oluşabilir. İkinci tür, fetusta vücuda yayılır ve derin etkiler oluşturabilir. Mitokondriyal DNA mutasyonları ayrıca hayatın herhangi bir evresinde dokularda, farklı hücrelerde farklı mutasyonlarla, hatta tek bir hücre-

### Mitokondriyal DNA neden gereklidir?

Mitokondri besinlerden gelen elektronları, mitokondrinin iç membranındaki bir seri protein kompleksi olan (I-IV) solunum zinciri boyunca taşıyarak enerji üretir (turuncu oklar). Kompleks IV'de, elektronlar su oluşturmak üzere oksijenle ve protonlarla (H<sup>+</sup>) etkileşirler. Mitokondri, hidrojenin oksidasyonundan açığa çıkan enerjili protonları iç membran boyunca pompalamak için kullanır (gri oklar). Sonuçta oluşan yük ve kimyasal diferansiyel bir başka kompleksi ATP sentetazın, enerji taşıyıcı molekül ATP'yi (adenozin trifosfat) sentezlemesine olanak verir. Komplekslerdeki on üç protein mitokondriyal DNA'daki genler tarafından belirlenmiştir; bu proteinleri belirten bölgeler açık renkte gösterilmiştir. Sağda şematik olarak gösterilen DNA, aynı zamanda 24 RNA molekülünün bu proteinleri sentezlemesini sağlar. Mitokondriyal DNA'nın her bir baz çifti OH olarak işaretlenmiş pozisyonunda saat yönünün tersine numaralandırılmıştır. Hastalığa neden olan bazı mutasyonların yerleri belirtilmiştir.



deki farklı mitokondriyal DNA moleküllerinde de ortaya çıkabilir. Bu tip mutasyonlara somatik mutasyon denir.

Somatik mutasyonların birikmesi kalıtsal mitokondriyal DNA hastalıklarında sıklıkla gözlenen iki özelliğin açıklanmasında yardımcı olabilir. Mitokondriyal DNA mutasyonu ile doğan insanlar, birkaç yıl içinde hastalanırlar ve durumları zaman geçtikçe kötüleşir. Çoğu çekinik mitokondriyal DNA mutasyonu, bir süre gerekli enerji üretimini izin verir. Ancak düzenliliğin giderek artması ve yaşam süresince gerçekleşen somatik mutasyonlar, enerji üretimini giderek bastırır. Doku bozulmaya ve semptomlar belirlemeye başlar.

Solunum zinciri enerji üretimine katıldığında, toksik oksijen serbest radikalleri açığa çıkar. Bu oksijen türevleri, ortaklanmamış elektron taşıdığından çok aktiftir ve zincirdeki proteinlere ve mitokondriyal DNA'ya saldırabilir. Solunum zincirindeki elektron akışını engelleyen herhangi bir şey, onların oksijen moleküllerine transferini ve serbest radikallerin oluşumunu

arttırır. Böylece tek bir mutasyon, engellenmiş elektron transferi döngüsünü başlatarak, daha fazla serbest radikal oluşumu ve daha çok mitokondriyal DNA mutasyonuna yol açar.

Kural olarak, şiddetli bir mitokondriyal DNA mutasyonu, sonuçta heteroplasmik olacaktır, bu mutant genin hasta dokusunda genin normal versiyonu ile birlikte bulunacağı anlamına gelmektedir. Homoplasmik mutasyonlar, bütün dokularda aynen kopyalandığından, enerji üretimini tamamen zayıflatır ve doğum öncesi ölüme neden olur ve bu nedenle hastalarda hiç gözlenmez. Bunun aksine şiddetli bir mutasyon heteroplasmik olduğunda, etkilenen genin normal kopyalan çocukluk dönemi ya da daha sonrasına kadar yeterli enerji üretimini sağlar. Hafif hastalıklar iki tür mutasyondan da kaynaklanıyor olabilir.

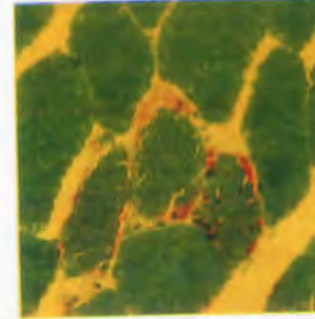
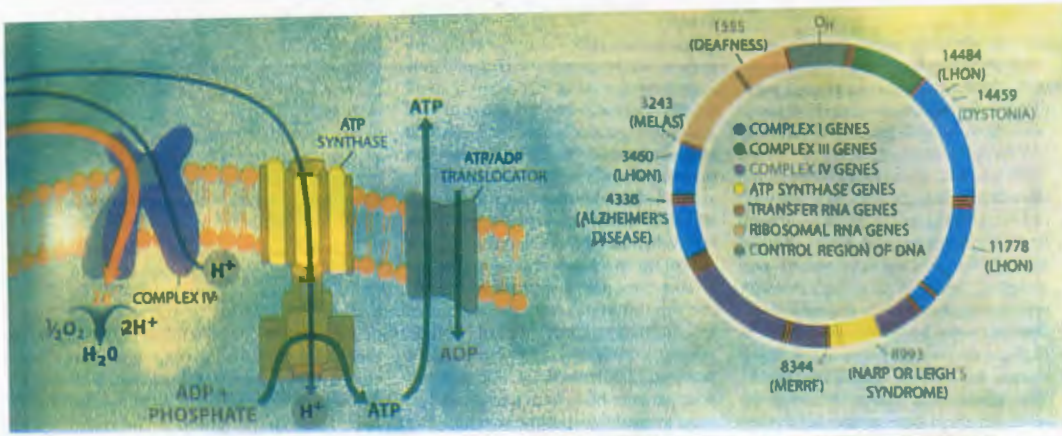
Çeşitli kalıtsal mutasyonlar, protein kodlayıcı gende doğru olan bir baz çiftini yanlış bir başkasına süstitü eder. Böyle bir mutasyon, heteroplasmik mitokondriyal DNA mutasyonunun in-

sanlarda farklı yollarla belirlediği ilkesine örnek oluşturur.

Dört kuşağı da incelenebilmiş bir ailenin bireyleri aynı mutasyondan farklı şekillerde etkilenmiştir: birinin periferinde hafif bir retinal dejenerasyon, bir başkasında şiddetli retinal ve merkezi sinir sisteminde dejenerasyon ve iki çocukta Leigh sendromu gözlenmiştir. Bu hastalık, hareket koordinasyonunu sağlayan, beyindeki basal ganglia'da hızlı bir dejenerasyonla belirlenmiştir. Yüksek oranlarda mutant DNA molekülü taşıyan bireylerde daha düşük ATP üretimi ve daha fazla hastalık gözlenmiştir.

Bazı kalıtsal baz süstitüsyonlarının problem oluşturabilmesi için öncelikle homoplazmiye erişmesi gereklidir. Leber kalıtsal optik nöropati (LHON) bu sınıfa dahildir. LHON genç ergin döneminde, görme sinir merkezi fonksiyonlarını durdurarak görme kaybı oluşturur. Solunum zincirinde, elektron taşınımını etkileyen üç DNA mutasyonu dünyada gözlenen durumların yüzde 90'ından sorumludur.





**Bozulmuş kırmızı lifler mitokondriyal kas hastalıklarının genel özelliğidir. Bunlar, bozulmuş kas fiberleri içinde biriken anormal büyük ve şekilsiz mitokondrinin kırmızı lekelenmesiyle çabucak tanımlanabilir.**

açar. Hastalıkların zamanla ilerlemesinin kısmen, kasların ve bölünemeyen hücrelerden yapılabildiği diğer dokuların eksik mitokondriyal DNA'yı seçici replike etmesi dolayısıyla meydana geldiği düşünülmektedir.

Kusurlu DNA'nın neden seçimli olarak bölünemeyen dokularda çoğaldığı bilinmemektedir. Ancak iki spekülasyon ileri sürülmüştür. Birincisi, delesyon içeren moleküller, normal DNA halkalarından daha küçük olur, replikasyonu az zaman alır. İkincisi, kas liflerinin internal organizasyonu ile ilgilidir. Her bir lif birleşmiş birçok kas hücresinden meydana gelir ve böylece çoklu çekirdek içerir. Bulgulardan anlaşıldığı üzere, çekirdek, (aynen mutant mitokondriyal genlerden kaynaklandığı gibi) enerji azalması fark ettiğinde, yakınındaki bir mitokondrinin replikasyonunu başlatacak güç eksikliğini telafiye kalkışır. Ne yazık ki bu tepki, aynı mitokondrinin replikasyonunu ilerleterek lokal enerji kaybına neden olur ve durum daha da kötüleşir.

Birçok etken sağlıklı genlerle

doğan insanlarda bile, yaşla azalan mitokondriyal enerji üretimini doğurabilir. Bir, uzun dönemde ortaya çıkan, çevresel toksinlerdir. En etkili toksinlerin çoğu, zararını inhibe edilmiş mitokondri şeklinde gösterir. Faktörlerden biri de yaşam boyu biriken somatik mitokondriyal DNA mutasyonları olabilir.

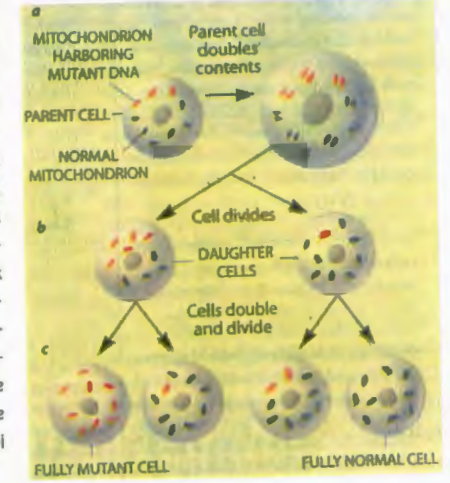
Mitokondriyal yaşlanma teorisine göre biz yaşar ve ATP üreten, mitokondrilerimiz oksijen serbest radikallerini meydana getirir ve bunlar mitokondrimize saldırarak mitokondriyal DNA'mızı mutasyona uğratar. Bireyler yeterince uzun yaşarsa, bu somatik mutasyonların birikimi, eninde sonunda enerji üretimini bazı dokularda minimum düzeylere düşürecektir. Bu yolla somatik mutasyonlar ve mitokondriyal inhibisyon normal yaşlanmanın belirtilerine hafıza, iştme, görme ve kuvvet kaybı gibi yol açar.

Başta enerji verimi kapasitesi düşmüş olan insanlarda (kalıtılan mutasyonlar ve toksinlerden dolayı) bir de somatik mutasyonlar oluşursa, semptomlar daha erken görüleceği gibi, hastalık süreci hızlanacaktır.

Bütün bunlara kanıtlar sağlanmıştır. En azından bir solunum zinciri kompleksinin beyinde, iskelet kaslarında, kalp ve karaciğerdeki aktivitesinin yaşla azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca birçok dokuda, özellikle hafızayı ve hareketi kontrol eden beyin bölgelerinde yeni den düzenleme ile oluşan mito-

kondriyal DNA mutasyonlarının arttığı bulunmuştur. Bu mutasyonlar yaşla beraber iskelet kasi, kalp kasi, deri ve diğer dokularda da birikme yapar. Birkaç mutasyon 30-40 yaşlarından önce farkedilecek düzeylere arın, ancak bu yaşlardan sonra üssel bir artış gösterir. Yaşlanan kaslar üzerindeki çalışmalar bu artışı delesyonlu mitokondriyal DNA'ların seçimli çoğaltılmasına dayandırmaktadır.

Eğer serbest radikallerin zararları gerçekten somatik mutasyonların birikimini yönlendiriyorsa ve



Kısmen mutant tamamen normal DNA'lı mitokondri içeren hücre (a) kusurlu DNA sayısı "ana" hücreden ve birbirlerinden farklı "kardeş" hücreler oluştururlar (b). Kardeş hücreler çoğalırken, bunların mitokondriyal DNA popülasyonları yüzde 100 normal ya da mutant olur (c). Bu tekiçimliğe kayma hücrelerde embriyonun gelişimi sırasında gerçekleşir. Bu aynı zamanda ardışık dışı jenerasyonlarının yumurtalarında da gerçekleşerek, bazı çocukların daha fazla mutant DNA ile doğmalarına ve semptomların anneden daha kötü olmasına neden olur.

### Mitokondriyal DNA Hastalıkları

Tabloda mitokondriyal DNA'daki mutasyonların neden olabileceği bazı hastalıklar listelenmiştir. Bu hastalıkların bazıları mitokondriyal fonksiyonunu engelleyen çekirdek mutasyonları ya da başka durumlarda da ortaya çıkabilir.

Mitokondriyal DNA'daki bir kısım patolojik baz süstitüsyon mutasyonları RNA moleküllerini bozar, mitokondriyal proteinlerin sentezini engeller ve ATP yapımını baskılayabilir. Bu nedenle doğuştan protein sentezi mutasyonu olan hastalar, merkezi sinir sistemi bozuklukları ile kas anormalliklerini de içeren, ciddi multisistem hastalıkları ile sona ulaşırlar.

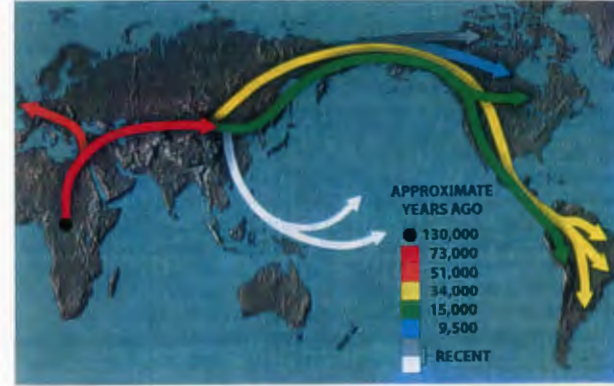
Yeniden düzenleme mutasyonlarının neden olduğu hastalıklardan ikisi dikkati çeker; kronik progresif eksternal oftalmoplegi (CPEO, genelde 20 yaşından sonra belirir) ve Kearns-Sayre sendromu. Ne yazık ki, bu hastalıklardan birine yakalananlar sonunda solunum yetmezliği ya da başka sistemik bozukluklardan ölürler.

Hastaların hücrelerindeki delesyonlu DNA, tRNA için gerekli genler içeriyor olabileceğinden, enerji üretiminde önemli birçok proteinin yanlış yapımına yol

### HASTALIK ÖZELLİKLERİ

HASTALIK	ÖZELLİKLERİ
Alzheimer hastalığı	Sürekli artan bilinç kaybı
CPEO (kronik progresif eksternal oftalmoplegi)	Göz kaslarında felç ve mitokondriyal miyopati
Diabetes Mellitus	Çeşitli komplikasyonlara yol açan yüksek kan şekeri
Distonu	Kas sertliği, hareket anormallikleri, beyindeki bazal ganglia'nın dejenerasyonu
KSS (Kearns-Sayre sendromu)	CPEO ile beraber retinal bozukluk, kalp rahatsızlığı, iştme kaybı, diyabet ve böbrek yetmezliği
Leigh Sendromu	Hareket ve konuşma yeteneğinden azalma, bazal ganglia'da dejenerasyon, ölümcül bir çocuk hastalığı
LHON (Leber kalıtsal optik nöropati)	Optik sinirdeki hasardan kaynaklanan sürekli ya da geçici körlük
MELAS (Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidosis ve inme)	Mitokondriyal miyopati ile birlikte beyin dokusunda bozukluk ve kanda toksik ensefalomiyopati, laktik oluşumlar
MERRF (Myoklonik epilepsi ve düzensiz kırmızı lifler)	Mitokondriyal miyopati ile birlikte nöbetler, muhtemel iştme kaybı ve delilik
Mitokondriyal Miyopati	Zayıflama ve egzersiz güçlüğü ile beliren kaslarda bozulma; kaslar genellikle anormal mitokondriyal enerji dolu düzensiz kırmızı liflere dönüşür
NARP (Nörojenik kas zayıflığı, ataksi, retinitis pigmentoz)	Kas gücü ve koordinasyonunda kayıp, bölgesel beyin dejenerasyonu ve retina bozulma
Pearson sendromu	Çocuklukta kemik iliğinin işlevini yerine getirmemesi (kan hücrelerinde azalmaya neden olur) ve pankreatik bozukluk; çoğunlukla KSS ile birlikte ilerler.





## Mitokondriyal DNA'nın insan göçleri hakkında söyledikleri

Dünyanın her bir bölgesindeki insanlardan elde edilen mitokondriyal DNA moleküllerinin karşılaştırmalı analizleri genetiklere anatomik olarak modern insanların büyük göçleri hakkında bilgi sağlamıştır. Birçok laboratuvarında yürütülen analizler, farklı gruplar hesaplamaya yöntemlerine bağlı olarak farklı tarihleri kabul etmekle birlikte, çeşitli kıtasal popülasyonların yaşı hakkında kabaca tarih vermektedir.

Bir laboratuvarında üretilen senaryoya göre, Homo sapiens yaklaşık 130 bin yıl önce Afrika'da ortaya çıkmıştır. İlk göç 73 bin yıl önce Afrika'dan Asya'ya olmuştur

(haritada kırmızı ok). Kabaca, 51 bin yıl önce bir başka insan topluluğu da Ortadoğu'yu ve kolonize olmuş Avrupa'yı terk etmiştir (turuncu ok).

Asya'dan gelen bazı göç dalgaları ilk modern insanları Yeni Dünya'ya tanıtmıştır. Yaklaşık 34 bin yıl önce bazı gezginler önce Sibirya ve Alaska'ya, daha sonra Kuzey Amerika ve Orta Amerika'dan Güney Amerika'ya geçtiler (sarı oklar). Bunlar modern paleo Kızılderililerin, Venezuela'nın Yanomamileri, Meksika'nın Mayaları, Arizona'nın Pimalan gibi, atalarını oluşturmuşlardır. Yaklaşık 15 bin yıl önce ikinci bir göç dalgası Sibirya'nın içinden geçerek, Alaska'ya ulaşmadan ve Amerika'ya dağılmadan önce muhtemelen kıyıyı sarmışlardır (yeşil oklar). Bunlar, bugünün Amerind (konuşan Paleo) Kızılderililerini oluşturmak üzere mevcut popülasyonlar ile karışmışlardır.

Yaklaşık 9 bin 500 yıl önce Sibirya'dan bir çıkış Na-denelerinin (Kuzeybatı Kanada'yı saran linguistik bir grup), Alaskalı Athabaskan kabilelerinin (Dogrib gibi), güney batı Amerika Apaçilerin ve Navajo'nun kurucularını getirmiştir (mavi ok). Eskimo'ları ve Aleut'ları, Kuzey Amerika'ya ada insanlarını Pasifiğe getiren göç dalgaları daha yakın olmasına rağmen mitokondriyal DNA verileriyle kesin bir tarih belirlenememiştir.

Kadınlar kıtadan kıtaya göç ederken mitokondriyal DNA'ları ardarda patojenik olmayan mutasyonlar geçirerek çoğaldığından, mitokondriyal DNA analizleriyle global göçler yeniden kurulabilir. Bunun sonucunda bir kıtaya ait mitokondriyal DNA baz çiftlerine ait sekanslar, diğer kıtaların sekanslarından ayırt edilecek derecede farklılaşır. Bir kıtaya ait ilgili sekansların haplogruplar şeklinde gruplanması ve bunların farklı kıtalara ait olanlarının karşılaştırılması ile araştırmacılar farklı yerlerden dışilerin akrabalıklarını saptayabilirler. Bilimadamları aynı zamanda hangi alanların önce kolonize edildiğini de saptayabilirler, çünkü bir kıtadaki mitokondriyal DNA sekans varyasyonlarının çokluğu oradaki yerleşimin eksikliğine işaret eder. Afrika bu nedenle en eski popülasyondur. Arkasından sırayla Asya, Avrupa ve Yerli Amerika gelir.

Bununla birlikte kıtanın gerçek işgal tarihi ancak tahmin edilebilir, çünkü bu tarihler mitokondriyal DNA moleküllerinin mutasyonlarının birikim oranlarına bağlıdır. Mutasyonlar görünüşe göre 2000-3000 yılda bir meydana geliyor. Sabit mutasyon oranı da kabaca bu sınırların ortasında bir yerdedir.

Mitokondriyal DNA analizleri, erken Homo sapiens'in daha ilkel insan türlerinin (Neanderthal'ler gibi) tümünün yerini aldığı gösterir. Bu görüşe itiraz eden bazı antropologlar Homosapiens'in atalarının 1 milyon yıldan fazla bir zaman önce Afrika'da ortaya çıktığını savunurlar. Bunlar sonra eski dünyanın içinde dağılıp bölgesel olarak başlıca insan ırklarını geliştirdiler.

böylece yaşlanma hızını etkiliyor. Böylece radikallerin mitokondriyal üretimini engelleyen ve mitokondriyal DNA'yı koruyan bir tedavi yaşlanmayı yavaşlatıp, yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını erteleyebilir. Bu ömür boyu antioksidanlarla tedaviden ibaret olabilir (koenzin Q ya da C ve E vitaminleri). Hayvan deneyleri bu bağlamda ümit vericidir.

Yaşlanmayı yavaşlatıcı bir başka strateji de kaslarda ya da diğer dokularda mutant mitokondriyal DNA'ların çoğalmasını sınırlandırmak olabilir. Bu nedenle araştırmacılar, çekirdeğin lokal enerji açığını tespiti ile yakınındaki kusurlu mitokondrinin yeniden üretimini, yani molekül içi olayları açıklamaya çalışmışlardır.

On yıl önce mitokondriyal DNA bozukluklarının düzinelerce bilinmeyen hastalığa neden olduğu tahmin ediliyordu. Bugünkü DNA çalışmaları hastalıkların gelişimi hatta tedavisi ile ilgili yeni ipuçları sunmuştur. Mitokondriyal DNA mutasyonlarının yaşlanmada ve hastalığındaki rolü ile ilgili spekülasyonlar doğru çıkarsa, ilerideki mitokondri biyolojisi üzerine yapılacak çalışmalar insan ızdırabını önemli ölçüde azaltacaktır. ●