

Mitokondri

Dr. Ayça Arslan ERGÜL

Ankara Üniversitesi, Hepatoloji Enstitüsü, Ankara

Dünyanın ilk oluşumunda, ilkel atmosfer hidrojen, amonyak (NH₃) ve su ile kaplıydı. Bu ortamdak anaeroblar yaşamaktaydı. Anaeroblar enerji elde etmek için oksijenden bağımsız mekanizmalar geliştirmişlerdir. -glikoliz ve fermentasyon gibi- Daha sonradan siyanobakteri adı verilen ve fotosentez mekanizması ile suyu moleküllerine parçalayarak oksijen açığa çıkaran canlılar belirdi. Siyanobakterinin başarılı olmasıyla, okyanuslar, göller ve atmosfer bu canlıyla kaplandı. Oksijen çok toksik bir madde olabilir. Fazla elektronları üzerine alarak ve pek çok molekülle reaksiyona girerek, başlangıçta pek çok organizma oksijen tarafından zehirlense de, zamanla canlılar oksijende faydalanabilecekleri şekilde evrimleştiler ve metabolik açıdan avantajlı duruma geçtiler.

Oksijen yokluğunda, yiyeceklerden elde edilen enerji çok kısıtlıydı, çünkü fermentasyon ile ancak laktik asit ve etanole kadar parçalanabiliyordu. Oksijen varlığında ise CO₂ ve suya kadar oksitlenebiliyor ve çok daha fazla enerji elde ediliyor.

Bu organizmalarda enerji açığa çıkaran mekanizmalar mitokondri dediğimiz organelde yer almaktadır.

YAPI

Mitokondriler, ışık mikroskopunun altında görülebilecek kadar büyüktürler. Ortalama bir karaciğer hücresi; 1500 e yakın mitokondri bulundurur ve bu da hücrenin %20 sine yakındır. Kas hücrelerinde bu sayı daha da yüksektir. Okside edilecek hammaddelerin çokluğu nedeniyle yağ damlalarıyla bir arada bulunurlar. Sperm kamçısında, bitkilerin

fotosentez yapmayan bölümlerinde ve fotosentez yapan bölümlerde, karanlıkta enerji kaynağı olarak bulunurlar.

2 zarı vardır:

1. Dış çeper: %50 si lipidlerden oluşur, ayrıca bazı enzimler bulunur. Porinler sayesinde 10000 daltona kadar moleküllerin geçişine izin verir.

2. İç çeper: protein/ lipid oranı yüksektir (3/1). Yaklaşık 60 değişik polipeptid içerir. Kolesterol bulunmaz ve kardiolipin (difosfatidylglycerol) açısından zengindir. Geçirgenliği çok azdır ve çoğu molekül geçiş için özel yapılara ihtiyaç duyar.

Matrix: ribozomlar bulunmaktadır. Jel yapısındadır. Suda çözünebilen proteinler içermektedir.

ENERJİ ÜRETİMİ

Fermentasyon tamamlanmamış glikoz yıkımıdır. Oksijensiz ortamda gerçekleşir ve şekerin yalnız bir miktar enerjisi açığa çıkar. Oksijenli solunumda ise glikoz tamamen yıkılır. Yüksek enerjili elektronlar ayrı ayrı moleküller oksijene aktarılır. Substrattan ayrı ayrı elektronlar zar içindeki elektron taşıyıcıları tarafından taşınır ve buna elektron taşıma sistemi (ETS) denir.

Glikoliz

Glikoliz, iki fosfat grubunun glikoza bağlanması ile başlar. Buna fosforilasyon denir ve şekeri aktive eder. Şeker, iki adet 3 karbonlu, tek fosfatlı iki moleküle ayrılır. İkinci reaksiyon fosfogliseraldehidin, 1, 3-difosfogliserata dönüşümüdür.

NAD⁺ (nikotin amid adenin dinukleotid), substrat-

lan okside eden pek çok enzimin koenzimidir. Bu madde niacin adlı vitaminde bulunur ve pek çok et ve sebzededen alınır. Enzim PGAL den yüksek enerjili elektronları alır ve NAD⁺ molekülüne aktarır, böylece NADH oluşur. Bir sonraki reaksiyonda bir fosfat grubu DPG den ADP ye aktarılır ve bir ATP molekülü meydana gelir.

Glikoliz sonucunda 2 molekül pürivik asit oluşur, her biri 3 karbondan ibarettir. Net 2 ADP ve 2 NADH molekülü oluşur. Eğer bu NADH molekülleri elektronlarını bir organik maddeye aktarırlarsa buna fermentasyon adı verilir. Eğer hidrojenler elektron taşıma sistemi ile bir elektron alıcısına aktarırlarsa da buna oksijenli solunum denir.

OKSİJENLİ SOLUNUM

Krebs çemberi

Ökaryotlarda Krebs mitokondrinin matriksinde gerçekleşir. Prokaryotlarda ise sitoplazmada olur. İlk aşamada pürivik asit 2 karbon ve 1 karbona ayrılır. Tek karbonlu molekül bir elektronu NAD⁺ ya aktarır ve CO₂ olarak ayrılır. 2 karbonlu asetil molekülü, bir taşıyıcı molekül ile birlikte (koenzim A) asetil-koenzim A yı oluşturur. Asetil-koenzim A'nın nin okzalo-asetik asit ile birleşmesi ile Krebs başlar, koenzim A ayrılır ve tekrar kullanılır. Sitrik asit oluşur. Bundan sonraki iki aşamada 2 karbon CO₂'e çevrilir ve elektronlar 2 NAD⁺ molekülüne aktarılır. Ayrıca 1 ATP oluşur. Süksinik asitten malik asite giderken elektronlar FAD'a (flavin adenin dinükleotid) aktarılır. FAD, vitamin riboflavinden elde edilen bir koenzimdir. Çemberin son ürünü okzalo asetik asit, yeni bir asetil KoA ile birleşerek yeniden reaksiyona girer.

Her Krebs çemberinde pürivat, karbonun en fazla oksitlenmiş haline (CO₂) çevrilir. Her glikoz için 2 döngü gerekir. Enerjinin çoğu NADH ve FADH₂ de saklanır. Ve daha sonra bu enerji O₂ ye aktarılır.

Elektron taşıma sistemi (ETS)

Substrat seviyesinde elde edilen enerji, glikolizde 2, Krebs'te 2 olmak üzere 4 ATP dir. Geri kalan enerji ETS de açığa çıkar.

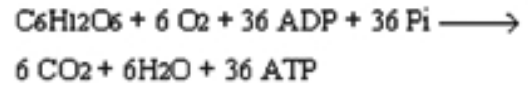
Mitokondrideki elektron taşıyıcıları az elektron çeken molekülden, çok elektron çeken moleküle doğru sıralanmışlardır. En son alıcı ise oksijendir ki, çok yüksek bir elektron çekicidir. Krebs'te organik moleküllerden açığa çıkan elektronlar yüksek enerji elektronlarıdır. Bunlar NADH ve FADH₂ ile taşınırlar, ETS den aktarılırlar ve tüm enerjiyi ADP-ATP çevriminde kullanırlar. Elektronlar ETS de iler-

ledikçe açığa çıkan enerji, protonları matriks-ten dış bölüme aktarmakta kullanılır. Bu da zar boyunca bir proton irtifasının oluşmasına neden olur. ATP sentaz enziminin bu olay için çok uygun bir yapısı vardır. ATP sentazın merkezindeki kanal, protonların akışı için bir yol oluşturur. Bu proton akışı ADP nin ATP ye fosforile olması için gerekli enerjiyi açığa çıkarır. AT oluşumu için proton irtifasının önemi bazı deneylerle ispat edilmiştir. Mese-la dinitrofenol adlı madde zarı protonlara geçirgen hale getirir ve böylece irtifa engellenmiş olur. 1920'li yıllarda dinitrofenol "diyet hıy" olarak uygulanmıştır. Bunu alan obez hastalar ATP elde edebilmek için sürekli olarak vücut depolarını okside etmişlerdir. Zira proton irtifası olmadan ATP sentezlenemez. Ve bu hıy hastaların ölümüne sebep olmuştur.

ETS de son taşıyıcı sitokrom oksidaz adı verilen büyük bir proteindir ve zarı dolaşarak kalan son elektronlarında oksijene aktarılmasını sağlar.

Net ATP: 1 pürivik asitten Krebs yoluyla 4 NADH, 1FADH₂ ve 1 GTP açığa çıkar. Bu da her glikoz için 8 NADH, 2FADH₂, 2GTP molekülü eder. Her NADH, 3 ATP; her FADH₂ ise 2 ATP ye denk gelir. Ökaryotlarda sitoplazmadan mitokondriye ektanmda kullanılan 2 ATP, prokaryotlarda kullanılmaz. Dolayısıyla toplam enerji ökaryotlarda 36, prokaryotlarda 38 ATP dir.

Bu olay basit bir denklemlerle de izah edilebilir:



MİTOKONDİRİ GENOMU

Mitokondri genomu; kapalı, dairesel, dupleks, süperheliks halinde DNA molekülleridir. 16.5 kilobaz büyüklüğündedir. 22 adet tRNA ve 2 adet RNA yı kodlar. Ayrıca solunum zincirinde yer alan 13 protein subyapısını da kodlar.

Mitokondrial DNA da intronlar yoktur, histonlarla örülü değildir. Çekirdek DNA sında olduğu gibi tamir mekanizmaları yoktur. Bu nedenle mutasyonlar eksonlarda toplanır. Sonuç olarak tür içinde polimorfizm oranı yükselir ve mutant fenotipler oluşur. Bir diğer özellik olarak mitasyon mitokondri DNA sında görülmez.

Mitokondriyal RNA polimeraz enzimi nükleer DNA da kodlanır. Türe özeldir. Transkriptlet tipik olgun-

laşma reaksiyonlarına maruz kalırlar: poliadenilasyon ve tRNA larda 3' uçlara CCA eklenir. Fakat 5' uçlarına "cap" eklenmez. Splicing olayı gerçekleşmez. Replikasyonun ayrıntıları bilinmemekte, fakat DNA polimeraz γ enzimi ile yapılmaktadır.

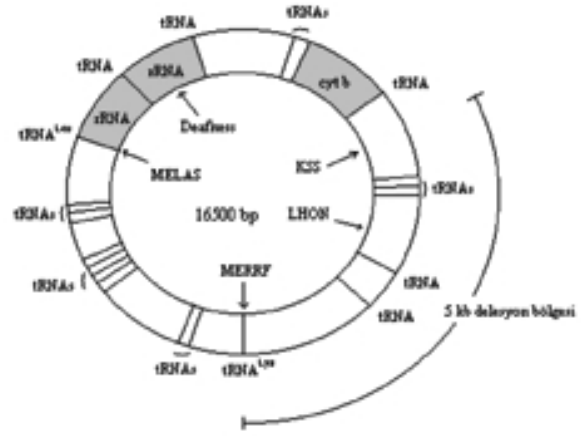
Mitokondrial hastalıklar:

Oksidatif fosforilasyonda yer alan kompleksleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, altyapılan veya tRNA, rRNA yapılarını değiştireceği için mitokondrial hastalıklara yol açarlar.

Mitokondri hastalıkları anne yoluyla nesillere aktarılır. Normal insan yumurtası yaklaşık 200.000 mt DNA molekülü içerir. Spermin çocuğa katkısı ise 1/1000 oranındadır. Her hücrenin yüzlerce mitokondrisi, her mitokondrinin 5-10 kadar DNA molekülü bulunur.

Hastalıklar konusunda iki önemli terim, homoplazmi ve heteroplazmidir. Eğer bir hücrenin içindeki DNA ların hepsi mutant veya hepsi normal ise homoplazmi; bir kısmı mutant bir kısmı normal ise heteroplazmi olarak adlandırılır.

5 bp lik delesyon bölgesi, delesyon mutasyonlarının sıklıkla görüldüğü bölgedir. Kearns-Sayre sendromu bu bölgedeki delesyonlar sonucu oluşur ve bu delesyonlar 1, 3, ve 4. Komplekslerde hasara yol açar. LHON (Leber'in optik nöropatisi) ND4 pro-



Şekil 1. Mitokondri genomu. Kaynak 3'ten alınmıştır.

teinin kodlandığı bölgede, adenin yerine guanin yerleşmesi ile oluşur. Bu da arjinin yerine histidine aminoasitinin polipeptide yerleşmesine neden olur. ND4 proteinin kompleks 1 de yer alır. Bu hastalık çoğunlukla erkeklerde görülür ve optik sinirlerde dejenerasyon ile saptanır. MELAS hastalığında ise 3243. pozisyonda adenin yerine guanin yerleşmesi sonucu, Leu tRNA da değişiklik olur. Bu da sinir sistemini, göz ve somatik organları etkiler.

KAYNAKLAR:

1. Karp. 1996. Cell and Molecular Biology. JWS. (5):177-80.
2. Singer, Berg. 1991. Genes and Genomes. USB. (9):699-707.
3. Hoffee. 1998. Medical Molecular Genetics. Blackwell. (11): 284-6.
4. Brum.,McKane., Karp. 1994. Biology. JWS. (9): 171- 93.