

DERLEME/REVIEW

**MITOKONDRIYAL DNA: HASTALIKLARDA VE YAŞLANMA
MEKANİZMASINDAKİ ROLÜ**

Hülya ZEYTİNOĞLU¹

ÖZ

Bir insanın vücudundaki her bir hücre enerji üretim yerleri olan yüzlerce mitokondri bulundurmaktadır. Hemen hemen tümü anneden kalıtılan mitokondrilerin her biri enerji üretilmesiyle ilgili olan 37 tane geni içeren çok sayıda halkasal yapıda DNA moleküllerine sahiptir. Mitokondriler hücre içinde oksidatif stress oluşturan süperoksid radikali ve H₂O₂ molekülünün en büyük üreticisidirler. Bu iç faktör ve bazı dış faktörler mitokondriyal DNA'da (mtDNA) mutasyonlar meydana getirirler. Mitokondriyal DNA mutasyonlarının yaşlanma fenotipi ve özellikle beyin ve kaslarla ilgili birçok dejeneratif bozukluklarla ilgileri bulunmuştur. Dokulardaki hücrelerin farklı biyoenerji üretebilme yeteneğine sahip olmaları, yaşlanma sırasında mtDNA mutasyonlarının birikimi sonucunda meydana gelir ve bir dokudaki her bir hücre, biyoenerji kaybını farklı oranlarda gösterir. Bu derleme çalışmada, 1-mtDNA'nın yapısı ve zarar görme mekanizmaları, 2- bunun sonucunda insanda meydana gelen hastalıklar ve 3- mitokondriyal fonksiyonları bozulmuş hücre ve dokuları biyoenerjik yönden eski haline döndürmek için uygulanabilecek farmakolojik terapi ya da mutasyona uğramış mtDNA'nın hücre içindeki amplifikasyonlarının sınırlandırılması gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Mitokondri, mitokondriyal DNA mutasyonları, yaşlanma, mitokondriyal hastalıklar.

**MITOCHONDRIAL DNA: ITS ROLE IN THE MECHANISMS OF
AGING AND DISEASES**

ABSTRACT

Every cell in a human body contains hundreds of mitochondria, the power plants of cells. Each mitochondrion inherited almost from the mother contains several DNA molecules in the ring structure and each one includes 37 genes involved in energy generation. Mitochondria are the major intracellular producers of superoxide radical and H₂O₂ which form oxidative stress inside cells. This internal factor and some external factors cause mutations in mitochondrial DNA (mtDNA). Mutations of mtDNA have been implicated in the phenotype of aging and several degenerative disorders, especially of the brain and muscles. Tissue bioenergy mosaics are resulted from the accumulation of mtDNA mutations during aging, and each cell of a tissue represents different rates of cellular bioenergy loss. In this review, 1- structure and damaging mechanism of mtDNA, 2- human diseases occurred as a result of damaged mtDNA and 3- in order to bioenergetically resuscitate cells and tissues affected from impaired mitochondrial functions, pharmacological therapy and limiting the amplifications of mutated mtDNA inside the cells are considered.

Keywords: Mitochondrion, mitochondrial DNA mutations, aging, mitochondrial diseases.

1. GİRİŞ

Son yirmi yılda, moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte insanlardaki çeşitli hastalıkların nedenleri ayrıntılı bir şekilde araştırılmaya başlanmış ve elde edilen bulguların ışığında, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan önemli bazı hastalıkların nedenlerinin aydınlatılması ve tanıtedavi yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmaları hız kazanmıştır. Örneğin, beş yaşına kadar sağlıklı görünen bir erkek çocuğunun 18'ine gelmeden tamamen işitme yeteneğini kaybetmesi, bunu katarakt oluşumunun takip ederek zamanla retinasındaki bozulmaların ilerlemesi ve daha henüz 28 yaşında iken yaşamını kaybetmesi yalnızca genlerinde meydana gelen küçük bir bozukluk sonucunda olmaktadır. Bu genler, her hücrenin çekirdeğinde bulunan kromozomal DNA'larda bulunmayıp, hücrenin enerji üretim yerleri olan mitokondriler içerisinde (Şekil 1), henüz hakkında az bilgi bulunan küçük DNA çemberlerinde yer almaktadır (Wallace vd., 1988; Wallace, 1997). Bu mitokondriyal DNA (mtDNA) çemberlerinin herbiri ya mitokondriyal matris içinde ya da iç zara tutunmuş olarak bulunmaktadır (Alberts vd., 1994; Lewin, 1997; Lodish vd., 1995; Enriquez vd., 1998).

Aerobik hücrelerin önemli bir organeli olan mitokondriler hücre için gerekli olan biyoenerjinin % 90 kadarını sağlayan makinalardır. Biyoenerji gereksinimi farklı doku ya da hücrelerin fonksiyonuna bağlı olarak değişik seviyelerde olmaktadır. Mitokondrinin kendi genomunda yer alan, oksidatif fosforilasyon için gerekli protein setlerini kodlayan genlerdeki herhangi bir hasar ise bu yüzden solunum fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyecektir (Wallace, 1997; 1999).

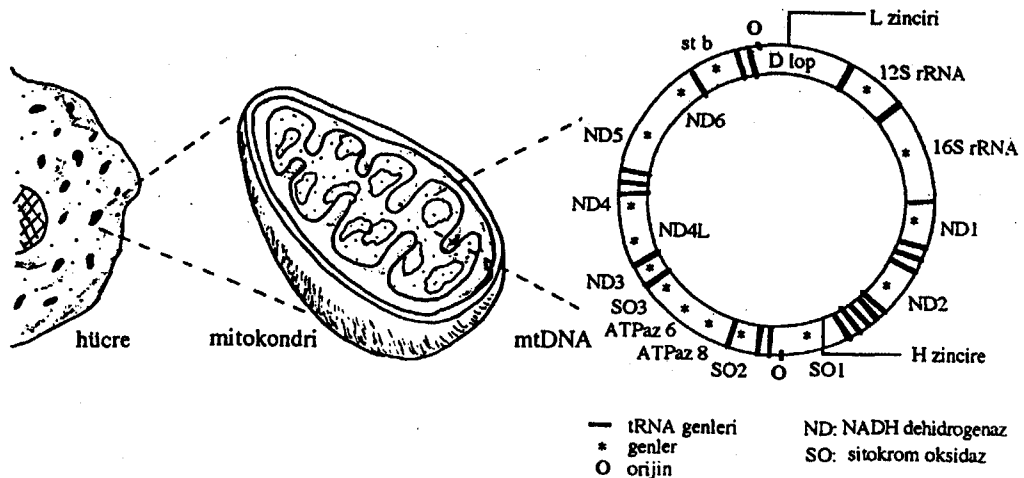
2. MITOKONDİRİ GENOMU

İnsan dahil çeşitli organizmalarda yapılan klonlama ve DNA dizi analizleri, mitokondri genomunun bu organizmalarda birbirine benzer rRNA, tRNA ve bazı temel mitokondriyal proteinleri kodlayan genleri içerdi-

ğini göstermektedir (Şekil 1). ATP sentezinde görevli multimerik enzimlerin alt birimleri olan ve mtDNA tarafından kodlanan proteinlerin tümü mitokondrinin kendi ribozomlarında sentezlenmektedir. Mitokondriyal ribozomal proteinler, mitokondri içinde görev yapan RNA ve DNA polimerazlar ve bazı diğer enzimler ve yapısal ve transport proteinleri gibi bazı proteinler ise sitoplazmada sentezlendikten sonra organel içine taşınmaktadır (Bibb vd., 1981; Newton, 1988; Clayton, 1991; Strachan ve Read, 1996; Lewin, 1997; Taanman, 1999).

İnsan mtDNA'sının tüm baz dizilimi ve genom organizasyonu 1981 yılında, Anderson vd. (1981) tarafından ortaya çıkarılmıştır. Moleküler kütlesi 107 dalton ve yaklaşık 5 mm uzunluğunda olan mtDNA vücuttaki her hücrede yaklaşık 500-8000 tane bulunmaktadır (Bogenhagen ve Clayton, 1974; Becker, 1986). Bu sayı hücre tipine göre oldukça değişken olup, örneğin bir oosit içinde yaklaşık 100 000 kadar bulunabilmektedir. Tek bir mitokondri, herbiri 16.569 bp büyüklüğünde, çift zincirli bir molekül olan ve 37 gen içeren birden fazla halkasal DNA molekülüne sahiptir (Şekil 1). Mitokondriyal DNA'nın replikasyonu ise her iki zincir üzerinde, farklı bölgelerde bulunan iki ayrı orijin bölgesinden, farklı zamanlarda başlayarak gerçekleşmektedir (Lewin, 1997, Wallace, 1999).

Mitokondriyal DNA molekülünün guanin içeriği fazla olan zinciri ağır zincir (H zinciri), sitozin içeriği fazla olan zinciri ise hafif zincir (L zinciri) olarak adlandırılmaktadır. Bu zincirler oksidatif fosforilasyon için gerekli 100 kadar enzim ve enzim alt birimlerinin 13 tanesine ait olan genleri içermektedir. Bunlar sitokrom c oksidaz'ın 1, 2 ve 3. altbirimleri, ATPaz'ın 6 ve 8. altbirimleri, sitokrom b ve NADH dehidrogenaz'ın 7 tane altbirimi ile bunların ifadesi için gerekli olan 2 tane rRNA ve 22 tane tRNA genleridir (Giles vd., 1980; Clayton, 1984; Tzagoloff ve Myers, 1986; Attardi ve Schatz, 1988; Wallace, 1992; Taanman, 1999).



Şekil 1. Bir mitokondri ve mtDNA'nın şematik yapısı (Wallace, 1997; Lewin, 1997).

Mitokondriyal DNA, kodlama kapasitesinin büyüklüğü, sayısı ve çeşiti bakımından çeşitli organizmalarda farklılıklar göstermektedir (Tablo 1). Doğrusal mtDNA zincirli organellere sahip yeşil alg ve paramesyum hariç organizmaların büyük bir çoğunluğu çember şeklinde mtDNA molekülü içermektedirler (Alberts vd., 1994). Bitkilerde, mitokondriyal genom büyüklüğü hayvanların mitokondriyal genomundan oldukça büyük olup aynı zamanda da büyük oranda bitkiye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bir kurbağa yumurta hücresi araştırılan organizmalar arasında en fazla sayıda mitokondri ve dolayısı ile mtDNA içerirken insan hücreleri ise en az sayıda organel ve DNA bulundurmaktadır.

Bitkiler, mayalar, mantarlar ve memeliler gibi birçok organizmada, mitokondriyal tRNA'ların tümü mtDNA tarafından kodlandığı halde buğday, parazitik ve silli protozoada mitokondriyal tRNA'ların tümü çekirdek DNA'sından kodlandıktan sonra mitokondri içine taşınmaktadır (Anderson vd., 1981; Butow vd., 1988; Newton, 1988; Grivell ve Schweyen, 1989; Levings, 1989 Alberts vd., 1994). Birçok proteinin bazı türlerde mtDNA tarafından kodlanması ve bazı türlerde ise çekirdeksel DNA tarafından kodlanması, içerdiği tüm bu genlerin evrim sırasında mitokondrilerden çe-

kirdeğe hareket ettiğini düşündürmektedir (Strachan ve Read, 1996). Bunu düşündüren diğer bir durum ise modern mitokondrinin orijininin endosimbiyotik bir yolla gerçekleştiği teoridir. Bu teoriyi destekleyen kanıtlar ise mitokondrilerin gösterdiği özellikler olan çift zar yapısı, organelle özgül transkripsiyon ve translasyon sistemine sahip çember şeklindeki genom ve içinde Cu^{+2} ve Zn^{+2} bulunduran sitoplazmik süperoksid dismutaz yerine mitokondriyal karşılığı olan enzimin yalnızca prokaryotlardakine benzer bir şekilde sadece Mn^{+2} içermesidir (Wallace, 1999).

Mitokondriyal genetik kod standart çekirdeksel koddan farklı olduğu gibi organizmalar arasında da farklılıklar göstermektedir (Tablo 2). Örneğin, UGA normal olarak bir dur kodonudur. Bu kodon insan ve fungal mitokondriyal translasyon sistemi tarafından triptofan olarak okunmasına rağmen, bitki mitokondri-sinde yine bir durdurma kodonudur. AGA ve AGG ise fungal ve bitki mtDNA'sında arginin için standart kodonlardır, fakat memeli mtDNA'sında dur, Drosophila mtDNA'sında ise serin kodonlarıdır. Evrim sırasında bu özelliğin niçin ve nasıl oluştuğu ise hala gizemini korumaktadır (Fox, 1987; Alberts vd., 1994; Lewin, 1997).

Tablo 1. Çeşitli organizmaların farklı doku ve hücrelerinde, mtDNA'nın sayı ve büyüklük bakımından farklılıkları.

Organizma	Doku ya da hücre tipi	Genom sayısı / mitokondri	Mitokondri sayısı / hücre	Genom büyüklüğü (X 1000 bp)
Hayvan			7	
Kurbağa	yumurta	5-10	1000	16-19
Sıçan	karaciğer	5-10	10	16-19
İnsan	karaciğer vd. oosit	2-8	500-1000	16.56
		2-8	15 000	16.56
Yüksek bitki	-	-	-	150-2500
Maya				
S.pombe	vegetatif	2-50	1-50	17
S.cerevisiae	vegetatif	2-50	22	84
Clamydomonas	-	-	-	16
Protozoa				
Paramecium	-	-	-	40
T. brucei	-	-	-	22

Tablo 2. Çeşitli organizmalarda, mtDNA'nın genetik kodu ve evrensel genetik kod arasındaki farklar (Alberts vd., 1994).

Kodon	Evrensel genom kodları	Mitokondri genom kodları			
		Memeliler	Drosophila	Mayalar	Bitkiler
UGA	DUR	<i>Trp</i>	<i>Trp</i>	<i>Trp</i>	DUR
AUA	İle	<i>Met</i>	<i>Met</i>	<i>Met</i>	İle
CUA	Leu	Leu	Leu	<i>Thr</i>	Leu

3. MİTOKONDRIYAL DNA MUTASYONLARI

Spontan mutasyonlar, çevresel toksinler (sigara gibi) ya da mitokondrinin kendi ürettiği süperoksid radikali ve hidrojen peroksid moleküllerine maruz kalma sonucunda oluşan hasarlar, zamanla birikerek solunum yetersizliğine neden olmakta ve buna dayalı olarak da, daha fazla biyoenerji gereksinimi olan kas ve sinir gibi dokularda olumsuz fenotipler gözlenmektedir (Arnheim ve Cortopassi, 1992; Ballinger vd., 1996).

Fizyolojik koşullar altında, süperoksid radikali ve hidrojen peroksid moleküllerinin direk olarak DNA üzerinde bir hasara neden olmadığı, ancak daha sonraki basamaklarda metal iyonları tarafından katalizlenmeleri sonucu meydana gelen hidroksil radikalının ($^{\bullet}\text{OH}$) buna neden olduğu ileri sürülmektedir (Dizdaroglu, 1992). Oksijen serbest radikalleri mtDNA üzerine 8-hidroksiguanosin (8-OH-dG) oluşturma yoluyla etki ederler. Zamanla 8-OH-dG'nin artması ise DNA replikasyonu sırasında mutasyonların meydana gelme olasılığını artırmaktadır. Çünkü oluşan 8-OH-dG'lerin karşısına adenin bazları gelmektedir ve bir sonraki replikasyon döngüsünde bir G.C \rightarrow A.T dönüşümü gerçekleşmektedir (Linnane vd., 1992; Lindahl, 1993). Gerçekten de mtDNA'nın kromozomal DNA'dan yaklaşık 16 kez daha fazla oksidatif hasara maruz kaldığı 8-OH dG miktarı ile gösterilmiştir. Ayrıca mitokondriyal zarlarda oluşan lipid peroksidasyonunun mtDNA üzerinde hasar oluşturduğu bilinmektedir (Balcavage, 1982).

İnsandaki hücrelerde bulunan mitokondriyal DNA kromozomal DNA ile karşılaştırıldığında, oksidatif etkiye daha çok duyarlı olmasının ve dolayısıyla yüksek oranda mutasyona uğramasının nedenleri olarak şunlar ileri sürülmektedir:

1- Mitokondriyal DNA koruyucu işlevi olan histon ve histon olmayan proteinleri bulundurmaz.

2- Mitokondriyal DNA'da intron bölgeleri olmadığından yoğun bir şekilde bilgi taşır (Sohal ve Brunk, 1992; Lewin, 1997; Strachan ve Read, 1996).

3- Özellikle oogenesis de olmak üzere, mitokondriyal DNA kromozomal DNA'dan daha fazla replikasyon döngüsü geçirmektedir ve replikasyon hücre döngüsü boyunca nisbeten yavaş ve asimetric olarak devam etmektedir. Ağır ve hafif zincirlerin replikasyon orijinleri farklı bölgelerde yer aldığı için replikasyon önce H zinciri orijininin başlar ve yeni H zinciri sentez edilirken atasal H ipliği ise tek iplik halinde bir lop (D lobu) meydana getirir. L orijininin yeni L zinciri sentezi başlayana kadar önemli bir süre boyunca H ipliği tek iplik formunda kalır ve bundan dolayı spontan mutasyonlara açık bir hedef oluşturur (Lewin, 1997; Strachan ve Read, 1996). Örneğin, H zincirinde G \rightarrow A dönüşümünün L zincirinden yaklaşık 9 kez daha fazla olduğu bulunmuştur (Tanaka ve Ozawa, 1994).

4- Mitokondriyal DNA süperoksid radikali ve hidrojen peroksidin üretildiği bölgeye çekirdekteki DNA'dan daha yakın bulunmaktadır (Sohal ve Brunk, 1992).

5- Sınırlı derecede DNA onarım mekanizmasına sahiptir. Mitokondriyal DNA replikasyonunu katalizleyen g-DNA polimeraz enziminin 3'--5' ekzonükleaz (proofreading activity) aktivitesi olduğu halde ekzisyon-onarım fonksiyonu bulunmamaktadır (Lewin, 1997; Strachan ve Read, 1996). Diğer bir DNA onarım reaksiyonu ise oksidatif olarak zarar görmüş olan 8-OH-dG'leri tanıyan ve onları normal bazlar ile değiştiren hOGG1 proteini tarafından katalizlenir (Bruner vd., 2000). Önemli bir antioksidant olan bu protein insandaki 3. kromozomda yer alan OGG1 geni tarafından kodlanmaktadır. Bu proteinin inaktif olduğu ya da bulunmadığı durumlarda mutasyon oranının arttığı ve hatta tümör oluşumu gözlenmiştir.

Yukarıda söz edilen mekanizma ve yapılardan dolayı büyük delesyonlara uğrayan mutant mtDNA'lar her zaman normal mtDNA'lardan daha hızlı replike olma şansına sahiptirler. Çünkü organelin büyümesi, mtDNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli olan, mutasyona uğrama şansı daha az olan DNA ve RNA polimeraz gibi enzimler sitozolden taşınırlar ve kısalmış olan mtDNA'nın daha hızlı bir şekilde replikasyonunu sağlarlar. Yapılan çalışmalardan, mtDNA'nın evrim hızının çekirdek DNA'sından 10 kat kadar daha fazla olduğu bilinmektedir. (Arnheim ve Cortopassi, 1992; Suomalainen, 1997).

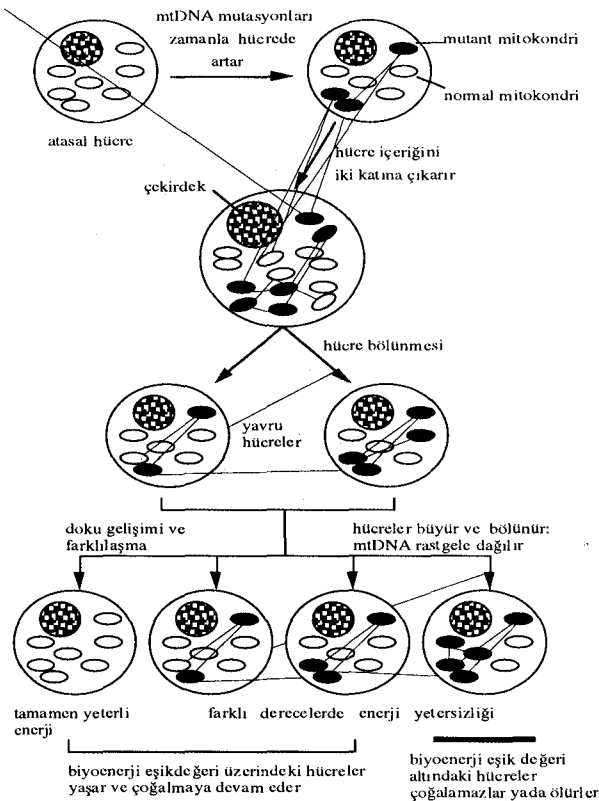
Mutasyona uğrama oranı çok yüksek olduğundan herhangi iki bireyin mtDNA'sı arasında yaklaşık % 3-4 kadar bir farklılık olabilmektedir. Buna rağmen, yine de doğal mutasyonlar çeşitli insan topluluklarında ya da diğer canlı gruplarında kararlı hale gelir. Bu özellik popülasyon ve evrim çalışmalarında oldukça yarar sağlamaktadır (Brown vd., 1979; Strachan ve Read, 1996; Lewin, 1997).

4. MİTOKONDRIYAL KALITIM

Yalnızca ökaryotik birhücrelilerden mayalarda, üreme şekillerinin gelişmiş ökaryotlardan farklı olmasından dolayı içerdikleri mtDNA heriki ataya bağlı olarak kalıtılırken, insanda ve diğer birçok hayvanda maternal kalıtım göstermektedir. Genellikle sperm zigota çok az sitoplazma verdiği için embriyodaki mitokondrilerin büyük bir kısmı (% 99.99) yumurtadan gelmektedir (Giles vd., 1980; Butow vd., 1988; Wallace, 1997). Hücreler çoğalacakları zaman, içerdikleri organeleri de çoğaltmak ya da zamanla parçalanmış organelerin yerine yenilerini yapmak zorundadırlar. Mitokondri sayısının hücre içinde uygun seviyede tutulması, organelin büyümesi ve bölünmesi ile sağlanır. Bir mito-

kondri kendi DNA'sının replikasyonunu ve transkripsiyonunu yapabilecek hücre çekirdeğinden bağımsız bir sisteme sahiptir (Alberts vd., 1994; Lewin, 1997).

Anne mtDNA'sını tüm çocuklarına vermektedir ve yalnız kız çocukları bunu ikinci nesile aktarabilmektedir (Giles vd., 1980). Bir hücrenin bölünmeden önce, interfaz boyunca, mitokondri ve mtDNA moleküllerinin sayısını yaklaşık olarak iki katına çıkarmasına ve bunların yavru hücrelerine kabaca eşit miktarda geçmesini sağlamasına rağmen, orjinal hücredeki hangi mitokondrilerin hangi yavru hücelere gideceğinde bir rolü yoktur (Lodish vd., 1995). Şekil 2'de şematize edildiği gibi, bir insan hücresi hem mutant hem de normal mtDNA taşıyabilmektedir (Heteroplazmi). Böyle hücreler eğer mitoz geçirirlerse, daha önce anlatıldığı gibi mutant ve normal mtDNA'lar yavru hücelere rastgele bir dağılım göstererek geçerler. Bunun sonucunda tekrar tekrar bölünen hücreler giderek saf mutant ya da saf normal mtDNA içeren genotipe dönüşebilirler (Homoplazmi). Heteroplazmik hücreli bir kadının yumurtaları sahip oldukları mutant mtDNA oranları bakımından farklı olabilmektedir. Bu nedenle çocukları mtDNA içerikleri ve dolayısıyla da anomali derecesi bakımından önemli farklılıklar gösterebilmektedirler (Alberts vd., 1994; Wallace, 1997; 1999).



Şekil 2. Mitokondri DNA'sında zamanla oluşan mutasyonların hücrede replikasyonla artarak yavru hücelere sitoplazmik olarak rastgele dağılımı (Linnane vd., 1992; Wallace, 1997).

5. MİTOKONDRİYAL DNA HASTALIKLARI

1963'den bu yana, mitokondrilerin kendi genlerini taşıdıkları bilinmesine rağmen 1988'e kadar bu genlerdeki hatalarla insan hastalıkları arasında bağlantı kurulamamıştır. İlk kez 1988'de yapılan iki ayrı çalışmada, bazı ailelerde genç-erişkin körlüğünün (Leber'in kalıtsal optik nöropatisi) mitokondriyal gendeki küçük bir mutasyon sonucu meydana geldiği (Wallace vd., 1988) ve mtDNA'daki büyük bir delesyonunun kas hastalığı olan Kearns-Sayre sendromuna neden olduğu bulunmuştur (Zeviani vd., 1988).

Mitokondriyal DNA mutasyonları hakkındaki bu ilk bulgulardan sonra, mitokondriyal hastalıklar üzerine elde edilen bilgilerde bir patlama olmuştur. İnsan ve diğer memelilerde, çekirdek DNA'sının aksine, intron içermeyen mtDNA, hastalığa neden olan mutasyonlar için mükemmel bir hedef oluşturmaktadır. Herbir hücrenin içerdiği yüzlerce mitokondri ve binlerce mtDNA genom kopyası tesadüfi olarak kalıtıldığı için bunların sahip olduğu mutasyonlar dokularda mozaik oluştururlar ve bundan dolayı bu mutasyonları tesbit etmek oldukça zor olmaktadır.

Mitokondriyal DNA'nın insanda maternal olarak kalıtılması, niçin mutant mtDNA'ya bağımlı olarak gelişen fenotiplerin her çocukta görülmediğini ya da farklı seviyelerde gözlemlendiğini açıklamaktadır (Giles vd., 1980). Mutant mtDNA'yı çok fazla miktarda taşıyan embriyoların yaşam şansı olamayacağı için, genellikle mutant mitokondri oranına ve somatik mutasyonların zamanla birikim oranına bağlı olarak gelişen semptomların özellikleri de yaşlılık dönemlerinde daha belirgin olmaktadır.

İnsan da çeşitli hastalıkların gelişmesinde etkili olan, mitokondrilerin hücre içindeki kompleks bir fonksiyonu olarak oksidatif fosforilasyonun üç önemli özelliği vardır. Bunlar: 1) enerji üretimi, 2) süperoksid radikali ve hidrojen peroksid üretimi ve 3) programlanmış hücre ölümü ya da apoptosis'in kontrolüdür (Wallace, 1999).

Mitokondriyal enerjiye olan gereksinim oranı her organ sistemi için farklı olmasına rağmen, mitokondriyal ATP üretiminin her bir organ için gerekli olan minimum enerji seviyesinin altına düşmemesi gerekmektedir. Her bir organ için gerekli olan bu minimum enerjiye eşik (treshhold) enerjisi denir. Eşik enerjisinin altında ATP üretimi söz konusu olduğu zaman anomaliler görülmeye, belirgin klinik sendromlar ortaya çıkmaya başlamaktadır. Bundan dolayıdır ki mtDNA genomunun eşik değeri ifade edilmesi söz konusudur. Diğer bir ifadeyle, buradaki genlerden sentezlenen mRNA ve proteinlerin o organ için gerek duyulan minimum mitokondriyal ATP enerjisinin sağlayacak miktarda sentezlenmesi gerekmektedir (Attardi ve Schatz, 1988; Wallace, 1997; 1999).

Bütün hücrelerin mitokondriye sahip olmalarına rağmen, pro-oksidantların zamanla etkisiyle meydana gelen mtDNA'daki mutasyonlar yalnızca bazı dokuları etkilemektedir. Bunun nedeni, bu gibi dokuların genellikle oksidatif fosforilasyon ile üretilmiş ATP'ye ve dolayısıyla da mtDNA'nın oksidatif fosforilasyonla ilgili enzimleri ile diğer fonksiyonel proteinlerin mutasyona uğramamış genlerine gereksinim duymalarıdır. Örneğin, Leber'in kalıtsal optik nöropatisi, mtDNA'daki NADH-dehidrogenaz'ın 4. altbirimini kodlayan bir yanlış anlamlı mutasyon sonucunda meydana gelmektedir (Wallace vd., 1988).

Yapılan iki ayrı çalışmada, guatr ve tiroid tümörlerindeki mtDNA'da delesyonlar (Maximo vd., 1998) ile kolorektal tümör hücrelerindeki mtDNA'da baz değişim mutasyonları (Polyak vd., 1998) tesbit edilmiştir. Böylece, tümör hücrelerinde daha önceden bilinmekte olan oksidatif fosforilasyondaki değişimlerin, mtDNA'sındaki mutasyonlar sonucu oluştuğu ve kanser gelişiminde birincil etkenlerin yanısıra önemli bir diğer faktör olabileceği ortaya çıkmaktadır. Mitokondriyal DNA'da meydana gelen mutasyonların bir başka etkisi ise yine çok yeni bir çalışma ile insan sperm hücrelerinde bulunmuştur. Kao ve arkadaşları (Kao vd., 1998), insan spermlerinin hareketlerindeki yavaşlamanın ve fertilizasyon güçlerindeki azalmanın bu hücrelerde bulunan mtDNA'lardaki çok sayıda delesyonlardan kaynaklandığını ileri sürmektedirler.

Hastalıklara neden olan mtDNA'daki bozukluklar, genellikle kalıtılmalarının (Şekil 2) yanı sıra, zaman zaman bir yumurtada ya da erken embriyonal dönemde kendiliğinden de meydana gelebilmektedir. Sonradan meydana gelen mutasyonlar, kalıtsal olanlar gibi fetusun gelişimiyle vücuda dağıtılmaktadır. Mitokondriyal DNA mutasyonları yaşam boyunca dokularda da meydana gelerek zamanla birikirler ve yaşlanmayla birlikte daha etkili fenotipler oluşturabilirler. Somatik mutasyonlar olarak bilinen bu değişiklikler, farklı hücrelerdeki farklı mutasyonlar şeklinde ortaya çıkabildikleri gibi tek bir hücre içindeki farklı mtDNA moleküllerinde de meydana gelebilir. Kalıtsal olan hastalıklar eğer embriyonun aborsiyonuna neden oluyorsa gözlenemezler, ancak hastalığın derecesine göre gelişimin erken dönemlerinde görülmeleri mümkün olmaktadır. Mitokondriyal DNA'da somatik mutasyonların birikimi sonucu oluşan hastalıklar ise daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadırlar (Giles vd., 1980; Kirkwood, 1989; Linnane vd., 1992). Bugüne kadar tanımlanmış olan ve mtDNA'daki mutasyonlara bağlı olarak meydana geldiği düşünülen bazı hastalıklar ve özellikleri Tablo 3'te verilmektedir (Harding, 1991; Rasko ve Downes, 1995; Suomala-inen, 1997; Lopez-de-Munain, 1998; Leonard ve Schapira, 2000; mitokondriyal hastalıklar bu derlemelerde gözden geçirilmiştir).

Çok yeni çalışmalar sonucunda, mitokondrilerin apoptosisin başlaması için en büyük uyarıyı sağladıkları ileri sürülmektedir (Wallace, 1999). Apoptotik hücre ölümü programlanmış bir hücre ölümü olup, organizmayı maruz kalacağı tehlikeli sonuçlardan korumak için gelişmiş olan bir mekanizmadır. Parker ve arkadaşları (1999), farelerde, mutasyonlar sonucu kompleks I gen ürünlerinin aktivitesinin olmamasının Parkinson hastalığını geliştirmesinin yanısıra apoptotik hücre ölümüne de duyarlılığı artırdığını ileri sürmüşlerdir. Bir hücrenin oksidatif strese ya da DNA hasarına maruz kalması ile aktive olan ve apoptosise gitmesine etki eden ya da aktivasyonunu kaybederek neoplastik transformasyonun gelişmesine etki eden p53 ve p66shc gibi bazı proteinlerin fonksiyonları üzerine günümüzde çok yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Migliaccio vd., 1999; Guarente, 1999; Wallace, 1999). Özellikle p66shc proteinin oksidatif stress sonucunda aktif hale geçmesiyle bazı onarım mekanizmalarını baskılayarak hücreyi apoptosise sürüklediği düşünülmektedir.

6. YAŞLANMA VE MITOKONDRIYAL DEĞİŞİMLER

Yaşlanmanın nedenlerini açıklamak için çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar; serbest radikal reaksiyonlarının neden olduğu hasarlar (Bandy ve Davison, 1990; Bittles, 1992; Sohal ve Brunk, 1992), immünolojik fonksiyonlardaki değişiklikler, çekirdek DNA'sındaki yaşlanma genleri ve çekirdeksel ve mitokondriyal genetik değişikliklerin somatik birikimi olarak ileri sürülmektedir (Harman, 1991; Linnane vd., 1992). Kromozomal bozulmaların yaşlanma ile birlikte arttığı çeşitli çalışmalar sonucunda çok iyi bilinmektedir (Kirkwood, 1989; Harley vd., 1990).

Yapılan çalışmalar, mitokondrilerin etkisinin yaşlanma mekanizmasında önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Herbir mitokondrinin aktivitesi normal olarak yaşla birlikte çeşitli nedenlerle azalır ve bunu takiben dokulardaki biyoenerji kapasitesinin düşmesi sonucu yaşla ilgili hastalıklar ortaya çıkmaya başlamaktadır. Yaşlanmayla birlikte görülen mitokondriyal değişiklikler (Bittles, 1992; Linnane vd., 1992; Barrientos vd., 1997; Wallace, 1997) şunlardır: 1- mitokondri sayısında azalma, büyüklüğünde artış ve çeşitli yapısal anormallikler, 2- mitokondri tarafından üretilen süperoksid radikali ($O_2^{\cdot -}$) ve hidrojen peroksid (H_2O_2) miktarının zamanla artarak iç zara zarar vermesi ve yüksek seviyelerdeki bu moleküllerin diğer moleküllere bağlanarak oksidatif stresi artırması (Dizdaroğlu, 1992; Sohal ve Brunk, 1992), 3- iç zar-matriks proteinlerinin sentez oranında ve mRNA'ların konsantrasyonunda azalma (Marcus vd., 1982; Barrientos vd., 1997), 4- çevresel toksinlerin ya da üretilen serbest radikallerin neden olduğu mtDNA'daki mutasyonların yaşam

Tablo 3. mtDNA'daki mutasyonlar sonucu meydana geldiği düşünölen çeşitli hastalıklar ve özellikleri.
(devamı bir sonraki sayfada)

HASTALIK	OZELLIKLERI
Alzheimer	İlerleyen bilgi kapasite kaybı, unutkanlık (Jimenez-Jimenez vd., 1998).
CPEO (kronik ilerleyen ofthalmoplegia)	Göz ve dudak kaslarında felç ve mitokondriyal eksternal miyopati. Somatik mutasyon, delesyon (Kiyomoto vd., 1997).
Diabetes mellitus	Çeşitli komplikasyonlar doğuran yüksek kan glukoz seviyesi. Maternal, delesyon (Mathews ve Berdanier, 1998; Sherratt vd., 1999).
Dystonia	Kas sertleşmesi sonucu anormal hareketler, sık sık beyin basal ganglionun dejenerasyonu ile birlikte görülür (Wallace, 1997).
KSS (Kearns-Sayre sendromu)	Retinal bozulma, kalp, işitme kaybı, diabet ve böbrek hastalığı ile kombine olan CPEO, beyinde fonksiyonel bozukluk. Somatik 1-7 kb delesyon (Boles vd., 1998).
Leigh'in sendromu	İlerleyen motor ve sözlü davranışlarda kayıp ve basal gangliada dejenerasyon, kuvvetli bir lethal çocukluk hastalığıdır (Wallace, 1997).
LHON (Leber'in kalıtsal optik nöropatisi)	Optik sinirlerin zarar görmesinden kaynaklanan devamlı ya da geçici körlük. Maternal, NADH-CoQ'nun 4. altünitesini kodlayan gende nokta mutasyonu (Howell, 1997).
MELAS (mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidosis ve felç durumları)	Mitokondriyal miyopati ile kombine beyin dokusunda fonksiyon kaybı ve kanda toksik asit oluşumu. Somatik, tRNA ^{Leu} 'de nokta mutasyonu (Chinnery vd., 1998).
MERRF (miyoklonik epilepsi ve kırmızı filament bozulması)	Mitokondriyal miyopati ile kombine şiddet hareketleri, işitme kaybı ve akıl hastalığı. tRNA ^{lys} de nokta mutasyonu (A-G transisyonu) (Chinnery vd., 1998).
Mitokondriyal miyopati	Kas deformasyonu, kasta yırtık kırmızı fibril oluşur. Bunların içi özel bir boya ile kırmızı renk veren anormal mitokondrilerle doludur. Sitokrom b geninde missense mutasyonu (Andreu vd., 1998).
NARP (nörojenik kas zayıflığı, ataksiya ve retinitis pigmentosa)	Kas gücü ve koordinasyonunda kötüleşme, bölgesel beyin dejenerasyonu ve retinanın bozulması (Wallace, 1997).
Pearson'un kemik iliği/ pankreas sendromu	Çocuklukta kemik iliği disfonksiyonu (kan hücrelerinin kaybına neden oluyor) ve pankreatik bozulma. Somatik mutasyonu (Treem ve Sokol, 1998).
Parkinson'un sendromu	Kompleks I enzimlerinde aktivite kaybı (Jimenez-Jimenez vd., 1998, Parker vd., 1999).
Huntington'un sendromu	Somatik mutasyonu (Jimenez-Jimenez vd., 1998).

Tablo 3 (devam)

Kardiyomiyopatiler	tRNA ve rRNA genlerinde mutasyon (Arbustini vd., 1998).
Sağırılık	tRNA geninde delesyonlar (Guan vd., 1998).
Down'nın sendromu	Prematür yaşlanma, CuZn süperoksit dismutaz sentezinde bozukluk (Druzhyina vd., 1998).
Epilepsi	tRNA 'de mutasyon (Schuelke vd., 1998; Cock ve Schapira, 1999).
MNGIE (mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati)	Kas mtDNA'sında delesyonlar, kırmızı filament bozulması (Papadimitriou vd., 1998).

boyunca birikimi (Arnheim ve Cortopassi, 1992), 5-onarım ya da mitokondriyal enzim sistemi döngüsündeki azalmaya bağlı olarak hücresel enerji üretiminde düşüş meydana gelmesi (Yen vd., 1989) şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Yaşam için devamlı olarak ATP üretilmektedir. Bu mekanizma içerisinde ise mitokondriyal devamlı olarak pro-oksidantları üretmektedirler ve bu moleküller devamlı bir şekilde mitokondrilere saldırarak DNA'sını mutasyona uğrattırılar. Üretilen bu moleküllere karşı organizmanın enzimatik olan antioksidant savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz enzim aktivitelerinin yer aldığı bu mekanizmaların hücre içindeki pro-oksidantların zararlı etkilerini tamamen önlemede yeterli olmadıkları ileri sürülmektedir (Strachan ve Read, 1996; Druzhyina vd., 1998). Bundan dolayı antioksidantlar ve oksidatif stress seviyesi arasındaki dengenin yaşlanmanın oranını belirlediğine inanılmaktadır. Fakat, Sohal ve arkadaşları (Sohal vd., 1990a, b) farklı memeli türlerinin çeşitli dokularında yaptıkları araştırmalarda, yaşlanma ile birlikte antioksidant savunmalarda belirli herhangi bir azalmanın olmadığını, buna karşın oksidatif stress seviyesinin oldukça önemli etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı genlere sahip olan insanlardaki mutasyonların rastgele birikimi, uzun yaşamış bireylerin bir ya da daha fazla dokusunda enerji üretiminin gerekli seviyenin altına düşmesine neden olabilir. Sonuç olarak, somatik mutasyonlar ve mitokondriyal inhibisyon hafıza, duyma, görme ve enerji kaybı gibi normal yaşlanmanın genel belirtileri şeklinde kendini gösterecektir. İnsanların yaşlanmasıyla, somatik mtDNA mutasyonlarının artması ve enerji üretiminin azalması ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Yaşlanmayla birlikte, beyinde, iskelet kasında, kalp ve karaciğerde en azından bir ya da daha fazla solunum zinciri kompleksinin aktivitesinde azalmalar meydana geldiği bilinmektedir. Birçok dokuda, özellikle de beyinde, mtDNA'da çeşitli translokasyon-

ların yaşla birlikte arttığı ve bu tip mutasyonların aynı zamanda iskelet kası, kalp kası, deri ve diğer dokularda da birikim gösterdiği bulunmuştur. Bütün bu çalışmalar 30 ya da 40 yaşından önce birkaç mutasyonun tesbit edilebilir seviyeye ulaştığını ve bu yaştan sonra önemli ölçüde arttığını belirtmektedir (Kirkwood, 1989; Bandy ve Davison, 1990; Harman, 1991; Bittles, 1992; Sohal ve Brunk, 1992; Linnane vd., 1992). Yapılan bir çalışmada, sigara içen insanların alveolar makrofaj hücrelerindeki mtDNA'da, içmeyenlerinkine göre 7 kat, çekirdek DNA'sında ise 3 kat daha fazla mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu hasarın oksidatif fosforilasyonu inhibe edebileceği, böylece kronik akciğer hastalığına ve kanser oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir (Balling vd., 1996).

Yaşlanma olaylarını, yalnızca basit somatik mutasyonların birikiminin değil epimutasyonların (genomda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon gibi modifikasyonlar sonucu DNA aktivitesinin değişmesi) ve transpozonların neden olduğu mutasyonlar gibi daha karmaşık mekanizmaların da kontrol edebileceği düşünülmektedir. Çeşitli mutasyonlar arası etkileşimler, genetik kontrol mekanizmasındaki hasarlar ve DNA-onarım mekanizmasının yavaşlaması gibi diğer moleküler seviyedeki olayların yaşlanmaya neden olduğu ileri sürülmektedir. DNA'daki sitozinlerin metillenmesi gen regülasyonu bakımından önemli bir fonksiyon olup yaşla birlikte farklı dokularda farklı seviyelerde azalmaktadır (Kirkwood, 1989). Mitotik saatler olarak etkili bir role sahip olan somatik hücrelerdeki telomerik uçların yaşla birlikte kaybı da önemli bir yapısal değişiklik olarak gözlenmektedir (Harley vd., 1990; Harman, 1991).

Huntington hastalığına sahip olan insanlar yaşamlarının geç dönemlerinde motor kontrollerini kaybederler ve akıl hastası olurlar. Bunun nedeni, çekirdek DNA'larında özel bir mutasyona sahip olmalarıdır. Fakat aynı zamanda beyin hücrelerindeki mtDNA'nın yüksek oranda delesyonlara sahip olduğu da bilinmek-

tedir. Burada, her iki mutasyon mekanizması birlikte etkili olmaktadır (Wallace, 1997). Alzheimer hastalığının birincil nedeni olmasa da böyle hastaların beyin dokusundaki mtDNA'da, olağanüstü yüksek seviyede mutasyonlar olduğu bulunmuştur (Suomalainen, 1997; Jimenez- Jimenez vd., 1998).

7. NE YAPILMALI?

Mitokondrilerde üretilen oksijen pro-oksidantların, biyoenerji azalmasına neden olan bir DNA hasar etmeni olduğu yapılan çok sayıdaki araştırmalar ile ileri sürülmektedir (Bandy ve Davison, 1990; Harman, 1991; Arnheim ve Cortopassi, 1992; Ballinger vd., 1996; Wallace, 1997; 1999). Eğer bu tip zararlar gerçekten somatik mtDNA mutasyonlarının artmasını sağlıyorsa ve böylece yaşlanmanın hızını etkiliyor ise, o zaman mitokondrilerin bu gibi radikallerin üretimini bloke edecek ve bu nedenle mtDNA'yı koruyacak girişimler yaşlanmayı yavaşlatabilecek ve yaşla ilgili hastalıkların oluşumu ertelenebilecektir. Bunun gibi yaklaşımlar, farmakolojik tedavinin, belki yaşam boyu antioksidantların (örneğin, koenzim Q ve C, K3 ve E vitamini) ve ubiquinon, dikloroasetat, succinat gibi çeşitli ajanların kullanımını gerektirebilecektir ve bu konuda çeşitli raporlar bulunmaktadır (Eleff vd., 1984; Linnane vd., 1992; Leonard ve Schapira, 2000). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar bu anlamda ümit vericidir. Yeni yapılan bir çalışmada, fare fibroblast hücrelerinde hidrojen peroksid etkisinin bir antioksidant olan metalloporfirin ile engellendiği bildirilmektedir (Milano ve Day, 2000). Mitokondriyal enerji üretimindeki düşümlere neden olan, solunum zinciri bozukluklarından şikayetçi hastalarda "redoks terapi" artan bir şekilde kullanılmaktadır (Marcus vd., 1982). Böylece uygulanan uygun redoks potansiyelindeki bileşiklerin bozulan oksidatif fosforilasyonu onarabileceği düşünülmektedir.

Yaşlanmayı yavaşlatmak için diğer bir strateji, kas ve diğer dokulardaki mutant mtDNA'nın amplifikasyonunu sınırlandırmak olabilir. Bunun için araştırmacılar, mutant mtDNA'sının replikasyonunu seçici olarak engelleyen peptit yada nükleik asitleri kullanmak suretiyle, bu mekanizmada yer alan moleküler etkileşimi açıklığa kavuşturmaya çalışmakta olup zarar görmüş mitokondrilerin replikasyonunu engelleyici ya da mutant mtDNA içeren hücrelerin çoğalmasını engelleyici mekanizmaları keşfetme yollarına gitmektedirler (Wallace, 1997; Leonard ve Schapira, 2000).

Geçtiğimiz yıllarda Dolly'nin klonlanması ile ortaya çıkan bir başka tartışma ise Dolly'nin sahip olduğu mtDNA'ların nereden geldiği ve etkisinin ne olacağı konusundaydı. Dolly'nin sahip olduğu genetik özellikleri yalnızca çekirdeğin alındığı bireyin DNA'sından

değil aynı zamanda aktarıldığı, çekirdeği uzaklaştırılmış olan donör hücredeki (oosit) mitokondrilerin DNA'larından gelmekteydi. Çekirdekle birlikte ancak %2-5 oranında mtDNA diğer hücreden donora gelebileceği de ileri sürüldü. Bu önemli gelişme, gelecekte mutant mtDNA'ların kalıtılmasını önlemede, kullanılan bu yöntemin geliştirilebileceğini öne çıkardı. Mitokondriyal DNA'sında anomaliye sahip olan bir kadının, somatik hücrelerinden birinin çekirdeği sağlıklı mtDNA'lı bir kadından alınmış ve çekirdeği uzaklaştırılmış oosite aktarılması yoluyla sağlıklı bireyler elde edilebileceği tartışılmaktadır (Tanne, 1999).

Son 10 yıl içinde, birkaç bilim adamı mtDNA'daki mutasyonların yaşlanma ve çeşitli kronik dejeneratif hastalıklarla ve birçok gizemli hastalıklarla ilişkili olduğunu ortaya koydular. Mitokondriyal DNA ile günümüzde yapılan çalışmalar sorunun aydınlatılması, hastalıkların teşhisi, gelişmesinin önlenmesi ve tedavisi için birçok ipuçları sunmaktadır. Normal insanlarda, özel mitokondriyal mutasyonların tanısı için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Günümüzde, mtDNA'sında anomali taşıyan bir kadın ancak bundan etkilenmiş bir çocuk sahibi olduğu zaman bir genetikçiye görmektedir. Maalesef bu konuda yapılan doğum öncesi tanımlar çok yetersizdir.

Düşük seviyede gözlenen mutasyonların fizyolojik olaylarla ilgisi henüz tartışmalı iken bugün aynı mutasyonun daha yüksek seviyelerinin patolojik olduğu açıkça bilinmektedir. Eğer mtDNA mutasyonlarının yaşlanmada ve hastalıklardaki rolü üzerine olan spekülasyonların doğruluğu kanıtlanırsa mitokondri biyolojisi üzerine daha ileriki çalışmalar, insanlardaki şikayetlerin azaltılmasına büyük bir katkı getirecektir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar göstermektedir ki, çeşitli kas ve sinir sistemi ile ilgili hastalıkların ve yaşlanmanın mekanizmasında mtDNA'da meydana gelen hasarlar oldukça önemli olmakla birlikte bunların tek başına etkili olmayıp farklı çekirdeksel mutasyonların ve bazı diğer mekanizmaların da eklenmesini gerektirmektedir. Bütün bu bulguların doğrulanıp, mtDNA mutasyonlarının ayrıntılı bir şekilde araştırılması için yeni moleküler tekniklerin geliştirilmesi ve mutasyonların hastalıklar ile özellikle yaşlanma mekanizmasıyla olan ilgisinin açık bir şekilde ortaya konulması çok yararlı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, D. (1994). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publ. Inc., New York.
- Arnheim, N. and Cortopassi, G. (1992). Deleterious mitochondrial DNA mutations accumulate in aging human tissues. *Mutation Res.* 275, 157-167.
- Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H.L., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J.H., Staden, R. and Young, I.G. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290, 457-465.
- AnAndreu, A.L., Bruno, C., Şanske, S., Shtilbans, A., Hirano, M., Krishna, S., Hayward, L., Systrom, D.S., Brown, Jr R.H. and DiMauro, S. (1998). Missense mutation in the mtDNA cytochrome b gene in a patient with myopathy. *Neurology*, 51(5), 1444-7.
- Arbustini, E., Diegoli, M., Fasani, R., Grasso, M., Morbini, P., Banchieri, N., Bellini, O., Dal-Bello, B., Pilotto, A., Magrini, G., Campana, C., Fortina, P. (1998). Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am. J. Pathol.* 153(5), 1501-10.
- Attardi, G. and Schatz, G. (1988). Biogenesis of mitochondria. *Annu.Rev.Cell Biol.* 4, 289-333.
- Balcavage, W.X. (1982). Reactions of malonaldehyde with mitochondrial membranes. *Mech. Ageing Dev.* 19, 159-170.
- Ballinger, S.W., Boudier, T.G., Davis, G.S., Judice, S.A., Nicklas, J.A. and Albertini, R.J. (1996). Mitochondrial genome damage associated with cigarette smoking. *Cancer Res.* 56, 5692-97.
- Bandy, B. and Davison, A.J. (1990). Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: implications for carcinogenesis and aging? *Free Radical Biol. Med.* 8, 523-539.
- Barrientos, A., Casademont, J., Cardellach, F., Ardite, E., Estivill, X., Urbano, M. A., Fernández, C.J.C. and Nunes, V. (1997). Qualitative and quantitative changes in skeletal muscle mtDNA and expression of mitochondrial- encoded genes in the human aging process. *Biochem. Mol. Med.* 62(2), 165-71.
- Becker, W.M. (1986). *The World of the Cell*. The Benjamin/Cumming Publ., California.
- Bibb, M.J., Van Etten, R.A., Wright, C.T., Walberg, M.W. and Clayton, D.A. (1981). Sequence and gene organization of mouse mitochondrial DNA. *Cell* 26, 167-180.
- Bittles, A.H. (1992). Evidence for and against the causal involvement of mitochondrial DNA mutation in mammalian ageing. *Mutation Res.* 275, 217-225.
- Bogenhagen, D. and Clayton, D.A. (1974). The number of mitochondrial deoxyribonucleic acid genomes in mouse L and human HeLa cells. Quantitative isolation of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J. Biol. Chem.* 251, 2938-44.
- Boles, R.G., Roe, T., Senadheera, D., Mahnovski, V. and Wong, L.J. (1998). Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur. J. Pediatr.* 157(8), 643-7.
- Brown, W.M., George, M.J.R. and Wilson, A.C. (1979). Rapid evolution of animal mitochondrial DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76, 1967-71.
- Bruner, S.D., Norman, D.P.G. and Verdine, G.L. (2000). Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *Nature* 403, 859-866.
- Butow, B.A., Doeherty, R. and Parikh, V.S. (1988). A path from mitochondria to the yeast nucleus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)* 319, 127-133.
- Chinnery, P.F., Howell, N., Lightowers, R.N. and Turnbull, D.M. (1998). MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring. *Brain* 121(10), 1889-94.
- Clayton, D.A. (1991). Replication and transcription of vertebrate mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Cell Biol.* 7, 453-478.
- Clayton, D.A. (1984). Transcription of the mammalian mitochondrial genome. *Annu. Rev. Biochem.* 53, 573-594.
- Cock, H. and Schapira, A.H.V. (1999). Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 40, 33-40.
- Dizdaroglu, M. (1992). Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutation Res.* 275, 331-342.
- Druzhyna, N., Nair, R.G., LeDoux, S.P. and Wilson, G.L. (1998). Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down's syndrome. *Mutat. Res.* 409(2), 81-9.
- Enriquez, J.A., Martinez, A.F., Garesse, R., Lopez, P.M.J., Perez, M.A., Bornstein, B. and Montoya, J. (1998). Human mitochondrial genetic system. *Rev. Neurol.* 1, 21-26.
- Eleff, S., Kennaway, N.G., Buist, N.R.M., Darley-Usmar, V.M., Capaldi, R.A., Bank, W.J. and

- Chance, B. (1984). 31P NMR study of improvement in oxidative phosphorylation by vitamins K3 and C in a patient with a defect in electron transport at complex III in skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81, 3529-33.
- Fox, T.D. (1987). Natural variation in the genetic code. *Annu. Rev. Genet.* 21, 67-91.
- Giles, R.E., Blanc, H., Cann, H.M. and Wallace, D.C. (1980). Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 6715-19.
- Grivell, L.A. and Schweyen, R.J. (1989). RNA splicing in yeast mitochondria: taking out the twists. *Trends Genet.* 5, 39-41.
- Guarente, L. (1999). Mutant mice live longer. *Nature* 402, 243-244.
- Guan, M.X., Enriquez, J.A., Fischel- Ghodsian, N., Puranam, R.S., Lin, C.P., Maw, M.A. and Attardi, G. (1998). The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which affects tRNA^{ser} (UCN) precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression. *Mol. Cell Biol.* 18 (10), 5868-79.
- Harding, A.E. (1991). Neurological disease and mitochondrial genes. *Trends Neurosci.* 14 132-138.
- Harley, C.B., Futcher, A.B. and Greider, C.W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345, 458-460.
- Harman, D. (1991). The aging process: Major risk factor for disease and death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 5360-63.
- Howell, N. (1997). Leber hereditary optic neuropathy: mitochondrial mutations and degeneration of the optic nerve. *Vision Res.* 37(24), 3495-507.
- Jimenez- Jimenez, F.J., Orti-Pareja, M. and Molina-Arjona, J.A. (1998). Mitochondrial changes in neurodegenerative diseases. *Rev. Neurol.* 26(1), 112-7.
- Kao, S.H., Chao, H.T. and Wei, Y.H. (1998). Multiple deletions of mitochondrial DNA are associated with the decline of motility and fertility of human spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.* 4(7), 657-66.
- Kirkwood, T.B.L. (1989). DNA, mutations and aging. *Mutation Res.* 219, 1-7.
- Kiyomoto, B.H., Tengan, C.H., Moraes, C.T., Oliveira, A.S. and Gabbai, A.A. (1997). Mitochondrial DNA defects in Brazilian patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *J. Neurol. Sci.* 152(2), 160-5.
- Leonard, J.V. and Schapira, A.H.V. (2000). Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *The Lancet* 355(9200), 299-304.
- Lewin, B. (1997). *Genes VI*. Oxford University Press, New York.
- Levings, C.S. (1989). Molecular biology of plant mitochondria. *Cell* 56, 171-179.
- Lindahl, T. (1993). Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362, 709-715.
- Linnane, A.W., Zhang, A., Baumer, A. and Nagley, P. (1992). Mitochondrial DNA mutation and the aging process: bioenergy and pharmacological intervention. *Mutation Res.* 275, 195-208.
- Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P. and Darnell, J. (1995). *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman Com., New York.
- Lopez-de-Munain, A. (1998). Classification of mitochondrial diseases. *Rev. Neurol.* 1, 9-14.
- Marcus, D.L., Ibrahim, N.G. and Freedman, M.L. (1982). Age-related decline in the biosynthesis of mitochondrial inner membrane proteins. *Exp. Gerontol.* 17, 333-341.
- Mathews, C.E. and Berdianer, C.D. (1998). Noninsulin-dependent diabetes mellitus as a mitochondrial genomic disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 219(2), 97-108.
- Maximo, V., Sores, P., Rocha, A.S. and Sobrinho-Simoes, M. (1998). The common deletion of mitochondrial DNA is found in goiters and thyroid tumors with and without oxyphil cell change. *Ultrastruct. Pathol.* 22(3), 271-3.
- Migliaccio, E., Giorgio, M., Mele, S., Pelicci, G., Reboldi, P., Pandolfi, P.P., Lanfrancone, L. and Pelicci, P.G. (1999). The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 402, 309-303.
- Milano, J. and Day, B.J. (2000). A catalytic antioxidant metalloporphyrin blocks hydrogen peroxide-induced mitochondrial DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 28(4), 968-973.
- Newton, K.J. (1988). Plant mitochondrial genomes: organization, expression and variation. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 39, 503-532.
- Papadimitriou, A., Comi, G.P., Hadjigeorgiou, G.M., Bordoni, A., Sciacco, M., Napoli, L., Prella, A., Moggio, M., Fagiolari, G., Bresolin, N., Salani, S. et al. (1998). Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 51(4), 1086-92.

- Parker Jr., W.D., Swerdlow, R.H., Parks, J.K., Davis II, J.N., Trimmer, P., Bennett, G., Wooten, F., Simon, D.K., Tanner, C.M., Goldman, S.M., Chan, P., Langston, J.W., Ottman, R., Mayeux, R. and Ellenberg, J. (1999). Parkinson disease in twins. *JAMA* 282(14), 1328-1331.
- Polyak, K., Li, Y., Zhu, H., Lengauer, C., Willson, J.K., Markowitz, S.D., Trush, M.A., Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. (1998). Somatic mutations of the mitochondrial genome in human colorectal tumours. *Nat. Genet.* 20(3), 291-3.
- Rasko, I. and Downes, C.S. (1995). *Genes in Medicine*. Molecular biology and human genetic disorders. Chapman and Hall, London.
- Schuelke, M., Bakker, M., Stoltenburg, G., Sperner, J. and von-Moers, A. (1998). Epilepsia partialis continua associated with a homoplasmic mitochondrial tRNA (Ser (UCN)) mutation. *Ann. Neurol.* 44(4), 700-4.
- Sherratt, E.J., Thomas, A.W., Gill-Randall, R. and Alcolado, J.C. (1999). Phylogenetic analysis of mitochondrial DNA in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 48(3), 628-634.
- Sohal, R.S., Svensson, I. Brunk, U.T. (1990a). Hydrogen peroxide production by liver mitochondria in different species. *Mech. Ageing Dev.* 53, 209-215.
- Sohal, R.S., Arnold, L.A. and Sohal, B.H. (1990b). Age-related changes in antioxidant enzymes and prooxidant generation in tissues of the rat with special reference to parameters in two insect species. *Free Radical Biol. Med.* 10, 495-500.
- Sohal, R.S. and Brunk, U.T. (1992). Mitochondrial production of pro-oxidants and cellular senescence. *Mutation Res.* 275, 295-304.
- Strachan, T. and Read, A.P. (1996). *Human Molecular Genetics*. BIOS Scientific Pub. Ltd., UK.
- Suomalainen, A. (1997). Mitochondrial DNA and disease. *Ann. Med.* 29(3), 235-46.
- Taanman, J.W. (1999). The human mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim. Biophys. Acta* 1410, 103-123.
- Tanaka, M. and Ozawa, T. (1994). Strand asymmetry in human mitochondrial DNA mutations. *Genomics* 22, 327-335.
- Tanne, J.H. (1999). Dolly's other DNA came from donor egg. *British Medical Journal.* 319(7210), 593.
- Treem, W.R. and Sokol, R.J. (1998). Disorders of the mitochondria. *Semin. Liver Dis.*, 18(3), 237-53.
- Tzagoloff, A. and Myers, A.M. (1986). Genetics of mitochondrial biogenesis. *Annu. Rev. Biochem.* 55, 249-285.
- Yen, T.C., Chen, Y.S., King, K.L., Yeh, S.H. and Wei, Y.H. (1989). Liver mitochondrial respiratory functions decline with age. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 165, 994-1003.
- Wallace, D.C., Singh, G., Lott, M.T., Hodge, J.A., Schurr, T.G., Lezza, A.M., Elsas, L.J. and Nikoskelainen, E.K. (1988). Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242, 1427-1430.
- Wallace, D.C. (1992). Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu. Rev. Biochem.* 61, 1175-1212.
- Wallace, D.C. (1997). Mitochondrial DNA in aging and disease. *Scien. American*, August, 22-30.
- Wallace, D.C. (1999). Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283, 1482-94.
- Zeviani, M., Moraes, C.T., DiMauro, S., Nakase, H., Bonilla, E., Schon, E.A. and Rowland, C.D. (1988). Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 38, 1339-46.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı okuyarak yaptıkları öneri ve düzeltmelerden dolayı Prof. Dr. Ahmet Özata ve Prof. Dr. Merih Kıvanç'a (Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim.



Hülya Zeytinoğlu, 1957'de Şile'de doğdu. 1981'de Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji bölümünden Lisans, 1987'de Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünden Yüksek Lisans ve 1992'de East Anglia Üniversitesi'nden (Norwich, İngiltere) Doktora derecesini almıştır. 1984'den bu yana Anadolu Üniversitesinde çalışmaktadır.

DÜZELTME/ERRATUM

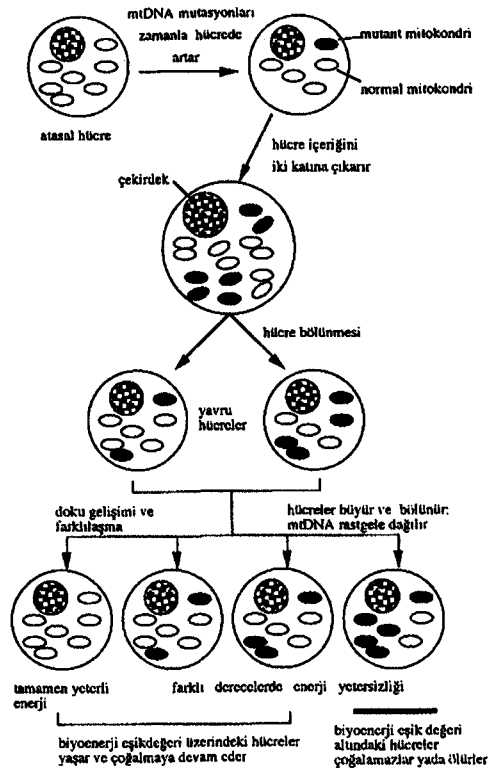
MİTOKONDRIYAL DNA: HASTALIKLARDA VE YAŞLANMA MEKANİZMASINDAKİ ROLÜ

MITOCHONDRIAL DNA: ITS ROLE IN THE MECHANISMS OF AGING AND DISEASES

Hülya ZEYTİNOĞLU

Dergimizde, Cilt 1, Sayı 1, Sayfa 25'de yer alan başlığı yukarıda verilen yazıya ait Şekil 2 hatalı basılmıştır. Doğrusu aşağıdadır.

In Volume 1, Number 1, p.25 of our journal, Figure 2 of the paper entitled as above, was misprinted. Correct figure is given below.



Şekil 2. Mitokondri DNA'sında Zamanla Oluşan Mutasyonların Hücrede Replikasyonla Artarak Yavru Hücelere Sitoplazmik Olarak Rastgele Dağılımı (Linnane vd., 1992; Wallace, 1997).