

Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg, 2018;4(1):680-705.



Derleme/Review

Yaşlanmanın Mitokondrial Bütünlüğünün Denetlenmesi

Yusuf Döğüş¹, Mehmet Akif Çürük¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Yusuf Döğüş

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA, TURKEY.

Tel : +0 9 0322 3386060/ Dahili: 3466

Email: yusufdogus23@hotmail.com

DOI: 10.30569/adiyamansaglik.396221

Geliş Tarihi: 17.02.2018

Kabul Tarihi: 16.03.2018

Özet

Yaşlanma, doku ve organ fonksiyonlarında ilerleyici gerileme ile karakterize, hastalık ve ölüm riskinde artışa neden olan doğal bir olaydır. İnsan yaşlanmasına katkıda bulunan çeşitli faktörler arasında, mitokondrial disfonksiyon en önemli etkenlerden biri olarak ortaya çıkmaktadır. Mitokondrial disfonksiyon metabolik sendrom, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yaşla ilişkili patolojilerin gelişimi ile bağlantılıdır. Mitokondri, enerji ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde merkezi olup mitokondrial hasarı sınırlandıran ve mitokondrial bütünlüğü ve işlevi sağlamak için karmaşık bir sisteme sahiptir. Ökaryotlarda çeşitli moleküler ve hücresele yolaklar, mitokondrinin kalitesini ve bütünlüğünü kontrol etmek için etkindir. Bu yolaklar, organizmanın ömrü boyunca bu temel organelin sağlıklı bir şekilde işlevini gerçekleştirmesi ile ilgilidir. Mitokondrial fonksiyonları belirleyen mitokondrial komplekslerin yanısıra mitokondrial DNA (mtDNA)'nın bütünlüğünün denetlenmesi ve ekspresyonunun düzenlenmesi, tekli proteinlerin yeniden şekillendirilmesi için gereklidir. Mitokondri; genomik, proteomik, organeller ve hücresele seviyelerdeki altta yatan mekanizmaların anlaşılması, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, dejeneratif süreçler, yaşlanma ve mitokondriyanın bozulmasından kaynaklanan yaşa bağlı hastalıklar için müdahale etmenin temelidir. Kalite kontrol (Quality control: QC) sistemleri, organellerin işlev bozukluğuna yol açan dejeneratif hastalıklar ve yaşlanma gibi süreçleri engeller. Bu derlemenin konusu; bugün hala tam olarak açıklanamayan yaşlanma sürecinin aydınlatılmasına neden olan mitokondrial düzenlemenin incelenmesidir. Mitokondrial QC'de hastalık ve yaşlanma ile ilgili yolaklar; mtDNA onarımı ve yeniden organizasyonu, okside aminoasit rejenerasyonu, ağır hasar gören proteinlerin yeniden katlanması ve parçalanması, mitofajinin tümüyle mitokondrinin bozulması ve sonunda programlanmış hücre ölümü tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Mitokondri, Yaşlanmanın Kontrolü

Control of Mitochondrial Integrity of Aging

ABSTRACT

Aging is a natural cause of progressive decline in tissue and organ functions, leading to an increased risk of disease and death. Among the various factors contributing to human aging, mitochondrial dysfunction is emerging as one of the most important factors. Mitochondrial dysfunction is linked to the development of age-related pathologies such as metabolic syndrome, neurodegenerative disorders, cardiovascular diseases and cancer. Mitochondria are central to the regulation of energy and metabolic homeostasis and have a complex system to limit mitochondrial damage and provide mitochondrial integrity and function. Several molecular and cellular pathways in eukaryotes are involved in controlling the quality and integrity of mitochondria. These pathways are concerned with the functioning of the organism in a healthy manner throughout its life cycle. The regulation of the integrity of mitochondrial DNA (mtDNA) as well as the mitochondrial complexes that determine mitochondrial functions and the regulation of expression are necessary for the reshaping of single proteins. Mitochondria; Understanding of the underlying mechanisms in genomic, proteomic, organellar and cellular levels is the basis for intervening in age-related diseases resulting from mitochondrial dysfunctions, degenerative processes, aging and deterioration of mitochondria. Quality control (QC) systems prevent processes such as degenerative diseases and aging that cause organ dysfunction. The subject of this review; the mitochondrial regulation which causes the elucidation of the aging process, which is still not fully understood today. Pathways to disease and aging in mitochondrial QC; mtDNA repair and reorganization, regeneration of oxyde aminoacids, refolding and disruption of heavily damaged proteins, degradation of mitochondria entirely by mitofargin, and eventually programmed cell death.

Key Words: Aging, Mitochondria, Aging Control

Giriş

Yaşlanma, genel olarak canlı organizmalarda hücrenel ve organ fonksiyonlarında zamana bağılı kademeli bozukluklar olarak tanımlanır. Aynı zamanda kronik hastalıklara ve ölüme karşı artan savunmasızlığa neden olan durumdur (1). 21. yüzyılın en büyük biyomedikal zorluklarından biri, insan yaşlanmasını yavaşlatmak ve temelini anlamak olmuştur. Yaşlanma süreci hakkındaki bilgiler tam anlamıyla aydınlatılmamasına rağmen, artık yaşlanmanın moleküler hasarla başladığı hücre, doku ve organ işlev bozukluğuna yol açtığı kabul edilmektedir (2).

Memelilerde yaşlanmaya neden olduğu düşünülen dokuz belirteç aday son zamanlarda belirlenmiştir. Bunlar; ana belirteçler (genomik instabilite, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler ve proteostaz kaybı), antagonistik özellikler (mitokondrial disfonksiyon, deregüle besin algılama ve hücrenel yaşlanma) ve bütünleştirici özellikler (kök hücre tükenmesi ve hücrelerarası iletişimde değişiklikler) olarak üç gruba ayrılabilir (2). Birincil özellikler, yaşlanma sırasında moleküler hasarın altında yatan nedenken, antagonistik özellikler düşük seviyelerde faydalı veya koruyucu etkiler gösterir. Ancak bu organizmada yüksek seviyede zararlıdır ve hücrenel homeostatik mekanizmaları biriken hasarı telafi edemediğinde bütünleştirici özellikler olarak ortaya çıkmaktadır (2). Dahada önemlisi; yaşlanma özellikleri, hücrenel metabolizmadan etkilenir. Bu yüzden metabolizmanın düzenli çalışmasını hedeflemek, insan sağlığına ve ömrünü uzatmaya yönelik umut verici bir strateji olabilir (2).

Yaşlanmayı açıklamak için belki de en iyi bilinen ve en uzun süredir devam eden hipotez, mitokondrial DNA (mtDNA) mutasyonlarına yol açan hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) temel kaynağı olan serbest radikal teorisi (6). Mitokondri, biyoenerjetiklerde, reaktif oksijen türlerinin, anabolizma, katabolizma, demir-sülfür

kompleksi, heme biyosentezi, kalsiyum, demir homeostazı, apoptoz ve sinyal iletiminde anahtar rolleri nedeniyle hücrel metabolizma ve homeostazın düzenlenmesinde merkezi bir rolü vardır (1,2).

Mitokondrial disfonksiyon, bozulmuş oksidatif fosforilasyon aktivitesi, artmış oksidatif hasar, mitokondrial kalite kontrolde azalma, metabolik enzim aktivitesinde azalma, mitokondrial morfoloji, dinamikler ve biyogenezdeki değışiklikler gibi yaşlanmanın çeşitli yönleriyle bağlantılıdır (3). Mitokondrial ve hücrel homeostazın korunması, hasar görmüş mitokondriyanın yenilenmesi ve yok edilmesi arasında sıkı bir düzenleme ve koordinasyon gerektirir. Hasar görmüş veya işlevsiz mitokondri, mitofaji olarak bilinen mitokondriye özgü otofaji temizleme işlemi ile seçici olarak parçalanırken, yeni mitokondri, mitokondrial biyogenez ile sentezlenir (3).

Son yıllarda mitokondrial yaşlanmanın doğasını daha iyi anlamak için önemli adımlar atılmıştır. Bu ilerlemeler arasında önemli olan, yaşlanmada mtDNA mutasyonlarının kökeni ve doğal geçmişı ile mitokondrinin yaşlanmanın diğer hücrel yolları ile bağlantılı hale getirilmesinde bir farkındalık oluşturmaktır. Derlememizde, yaşlanmada mitokondrial DNA (mtDNA) mutasyonlarının rolü, ROS, oksidatif stres, otofaji, apoptozis hakkında bilgi vermesi amaçlanmıştır. Özellikle mutasyonların, biyolojik yaşlanma, nörodejeneratif ve yaşla ilişkili bozukluklarda dahil olmak üzere dejeneratif süreçler üzerindeki etkisi ele alınmıştır.

Yaşlanma ve hastalıkla ilgili olarak mtDNA'daki mutasyonlar

Mitokondri yarı özerk bir organeldir. Memelilerde, bu organelin 1200-1500 arasında proteinleri bulunmaktadır. Bu proteinler hem nükleer DNA hem de mitokondrial DNA (mtDNA) tarafından kodlanır (2,3). İnsanlarda oksidatif fosforilasyon ile ilgili sadece 13 proteini, mtDNA ile bir dizi 22 tRNA ve iki rRNA mitokondrial protein sentezi için kodlanır.

Hem çekirdekdeki hem de mitokondrideki proteinler için genetik bilginin bütünlüğünü korumak esastır. MtDNA mutasyonları bugün bir çok çalışmada, kompleks nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (1,3). Önce ilkel organizmalarda ve daha sonra memelilerde mtDNA yapısının düzensizliği, dejeneratif süreçlerden sorumlu olduğu görülmüştür (4). Hem nokta mutasyonlar hem de büyük ölçekli mtDNA olayları tipik olarak yaşlanmada birikir.

(a) Ökaryotik hücre sistemlerinde mtDNA'nın yeniden yapılanması

Yaşa bağlı mtDNA'nın yeniden düzenlenmesi için ilk moleküler kanıt mantar yaşlanma modeli *Podospora anserina*'dan türetilmiştir. Bu mantar, kısa ömrü ve bir yaşlanma sendromu ile karakterizedir (3).

Yaşlılık, mtDNA'nın yeniden düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (3). MtDNA yeniden yapılanması olağan dışı bir genetik unsur tarafından çok verimli bir şekilde yönlendirilir. Juvenil kültürlerde, genetik element mtDNA'nın ayrılmaz bir parçasıdır (4). Yaşlanma öncesi kültürlerde, kovalent olarak kapalı dairesel DNA olarak birikir. Bunlar plazmit benzeri (pl) DNA olarak adlandırılmıştır (5). Yaşlanma öncesi kültürlerde, mtDNA yeniden yapılanmaları, mtDNA'nın büyük bölümlerinin eksilmesine neden olabilir (2). Bu yeniden düzenlenme, *P. anserina*'nın tüm yabanil tipli suşlarında bulunur ve yaşlanmanın nedeni olarak görünür. Bir takım modülatörler verimliliği ve yeniden organizasyon oranını etkiler. Modülatörler, nükleer genler ve mitokondrial özelliklerle kodlanır. Böyle mitokondrial maternal olarak kalıtımsal bir özellik, ilk olarak *P. anserina*'da uzun ömürlü bir mutantta tanımlanmıştır. Modülatör, doğrusal plazmid pAL2-1, DNA ve RNA polimerazını kodlar ve uzun vadeli iç reverser tekrarlar içerir. Dikkat çekici olarak, pAL2-1'in varlığı yabanil türe özgü, yaşla ilişkili mtDNA yeniden düzenlenişini geciktirir ve ömrünün 12 kat uzatılmasına neden olur. Diğer filamentli mantarlarda, özellikle de farklı *Neurospora* türlerinde, mtDNA yeniden yapılanmaları yaşlanma ve organizma ölümüyle bağlantılıdır (5). Aslında, tüm

elementler etkin mutasyonlu elementler olarak hareket ederek mtDNA'nın yeniden düzenlenmesine ve kusurlu mtDNA'nın birikimine neden olarak yaşlanmaya ve ölüme yol açar.

(b) Memeli sistemlerinde mtDNA yeniden yapılanması

Memelilerde yaşla ilişkili mtDNA yeniden yapılanmalarına ilişkin ilk kanıt, farklı yaştaki kemirgenlerden izole edilen mtDNA'nın heterodupleks analizi ile elde edilmiştir. Bu, mtDNA delesyonları ve/veya çoğalmalarda yaşa bağlı bir artışı ortaya çıkarmıştır (5). Ardından yaşla ilişkili mtDNA delesyonları, insanlarda dahil olmak üzere diğer organizmalarda da var olduğu bulunmuştur (6). Farelerde ve mitokondrial miyopati hastalarında bulunan mtDNA hasarı yalnızca hücredeki mtDNA kopyalarının bir alt grubunu etkilemiştir (heteroplazmi) (3). Artık yalnızca belirli bir heteroplazmi eşliğini aşan (mutasyona uğratılmış mtDNA moleküllerinin oranını aşan) kas içindeki mtDNA delesyonlarının oksidatif fosforilasyon enzim aktivitesinde biyokimyasal bir kusura neden olduğu bilinmektedir (2). Kasta farklı mtDNA mutasyonları için, çeşitli heteroplazmik eşik etkileri gözlemlenmiştir. Günümüzde bildirilen patojen mtDNA mutasyonlarının çoğunluğu (%73) heteroplazmik mutasyonlardır (1). Heterojen plazma eşiği, farklı transkripsiyon seviyeleri, translasyon, oksidatif fosforilasyon enzim aktivitesi ve bireysel oksidatif fosforilasyon kompleksleri üzerindeki biyokimyasal etki kombinasyonu ile belirlenir (2). Örneğin, mitokondrial solunum hızı etkilenmeden önce bireysel komplekslerin inhibisyonunun %50 ila %80 arasında yapılması gereklidir (3). Eşik etkisi, kas, kan ve ürotelyumda mitokondrial t-RNA (mt-tRNA) mutasyonları için gösterildiği gibi, mtDNA mutasyonlarının farklı bir ifadesi ve mitokondrial solunuma dokuya spesifik bağımlılığı nedeniyle dokuya spesifiktir (6). Bu faktörler, insan hastalıklarında ve yaşlanmakta olan mtDNA mutasyonlarının çeşitli

klirik bulgularına katkıda bulunmaktadır. MtDNA mutasyonlarının mitokondrial bütünlüğüne benzer etkileri yaşlanma ve mitokondrial hastalıkta gözlenmiştir (7).

(c) Yaşlanma esnasında heteroplazmik mtDNA mutasyonlarının klonal genişmesi

Yaş ile mitokondrial hastalık ve mtDNA mutasyon birikimi heteroplazmik mtDNA mutasyon oluşumu de novo mtDNA mutasyondan klonlar olarak elde edildiği gösterilmiştir. Zamanla heteroplazmi artırma işlemi klonal genişleme olarak adlandırılmıştır. Buda hasar görmüş mtDNA moleküllerinin sağlıklı mtDNA genotipleri üzerinde seçici bir avantaj sayesinde ortaya çıkabilmektedir (7). Seçici replikasyon, tek mtDNA delesyon hastalarında, hücre içi heteroplazmi farklılıklarında veya hasar görmüş mitokondrinin devir hızında azalmaya neden olarak mtDNA boyut farkları gösterilmiştir (8). Bu hipotez, mitokondrinin, matris içeriğini değiştirme kabiliyeti olmayan ayrı bir organel olarak görmektedir. Ancak mitokondrial füzyon ve fisyon, intermitokondrial farklılıkları tamamlayabilir. Noktasal mutasyonların klon genişmesi, kolon gibi yaşlanan mitotik dokularda da gözlenmiştir (9). Son modelleme yaklaşımları, yalnızca uzun ömürlü türlerde boyut temelli seçici bir avantajı desteklemektedir (9).

Bir başka görüş, klonal genişlemenin zarar görmüş mtDNA moleküllerinin seçim avantajından bağımsız olduğu kanıtlanmıştır. Klonal genişlemenin mtDNA'nın rahat replikasyonuna, mtDNA moleküllerinin sürekli devrine, mtDNA mutasyonlarının randım genetik sürüklenmesine neden olmuştur (1,2). Randım genetik sürüklenme, tek bir mtDNA mutasyonunun meydana gelmesi ve yüksek seviyeli heteroplazmaya doğru sürüklenmesi için uzun bir ömrü gerektirir. İnsanlar için, bu mutasyonların kalıtsal olması, genetik bir bozukluğa ve seçimin saflaştırılmasına maruz bırakılması veya erken yaşlarda düzeltilmesi gerekebilir (10). Fareler ve sıçanlar gibi memeli türlerinde, randım genetik sürüklenme, klonal genişlemeyi açıklamak için genel bir mekanizma olarak yeterli değildir (10). MtDNA seçim

modeli, klonla genişletilmiş mtDNA mutasyonlarının yaşlanma ve de-novo mitokondrial hastalıkları sırasında mitokondrial bütünlüğüne etkisini anlamak için gereklidir.

(d) MtDNA onarımı ile mitokondrial bütünlüğü koruma

DNA, yaşlanma sırasında hasar görür. Bu hasarlar apuridik/apirimidinik bölgeler veya deamine edilmiş urasil alanları, oksidatif lezyonlar, DNA'nın enzimatik olmayan alkilasyonu, uyumsuz bazlar veya tek ve çift sarmal kopmalar oluşturan spontan hidroliz gibi olaylar sırasında oluşan hasarlardır (1,3) De novo mtDNA mutasyonlarının oluşumunun artmış mitokondrial oksidatif stres ve/veya replikasyon hatalarının sonucu olduğu düşünülmektedir (2). Bu mutasyonların zararlı sonuçlarını önlemek için hücreler, ortaya çıkan mtDNA mutasyonlarını onarabilir veya mevcut mutasyonların heteroplazmini fenotipik eşik etkisinin altına çekebilir. MtDNA tamiri alanındaki gelişmeler, mtDNA'nın pek tamir edilemediği görüşünü değiştirse de, nükleer DNA için bilinen DNA onarım yollarının hiçbiri mitokondriyada mevcut değildir (1,2,3). Burada, yaşlanma ve hastalıkta mtDNA onarımının rolü üzerinde durulmaktadır. Mitokondrial baz eksizyon tamiri (base excision repair: mtBER), mtDNA oksidatif lezyonların onarımı için bir yol oluşturmaktadır. Kısa aralıklı mtBER'nin (tekli bazların onarımı) yanında, uzun yama mtBER (birkaç bazlı bir dizi kaldırma) şimdi de mitokondride gösterilmiştir. Nükleer baz eksizyon tamiri(nBER) ve mtBER mekanizmaları benzerdir ve çekirdekte aktif olan proteinlerin çoğu mitokondride tanımlanmıştır (2,12).

Çekirdek, DNA bakımından özel görevleri olan bir dizi DNA bağlama proteini kullanmakta, ancak mitokondrialar yalnızca alt gruplarını kullanmaktadır. Örneğin, mitokondride DNA polimeraz, 50-30 ekzonükleaz ve ters transkriptaz aktivitelerinden sorumlu tek polimerazdır. Bu nedenle protein kodlayan gen (POLG) eksikliği ya da mutasyonu, pek çok klinik mtDNA hastalığı vakasına neden olması şaşırtıcı değildir (12). Düzeltilmemiş eksik PolgA mutator farelerinde erken yaşlanma ve ömrü kısaltılmış, artmış

somatik mtDNA mutasyon yükünün apoptozu teşvik ettiği düşünülmektedir (12). Ancak, bu fizyolojik olmayan düzeyler eleştirilmiştir, yeni çalışmalar, düşük seviyeli bulaşan heteroplazmik mtDNA varyantlarının (%5-13) mutator farede yaşlanmaya katkıda bulunduğunu göstermektedir (2). MtDNA, mitokondrial transkripsiyon faktörü A (Mitochondrial transcription factor A: TFAM) ile etkileşime girdiği yerde, iç mitokondrial zarın yakınındaki nükleoid denilen protein açısından zengin yapılarda kümelenmektedir (13-14). TFAM, mtDNA kopyalama numarası düzenlemesinde yer alan birincil proteindir. Hasar gören mtDNA'ya TFAM bağlanması, mtDNA tamir enzimleri için bir belirteç unsuru olarak görev yapabilmektedir. MtDNA delesyonu taşıyan bir sıçan yaşlanma modelinde, iç kulaktaki TFAM'nın aşırı ekspresyonu, 8-okzoguanin DNA glikozilazı (OGG1)'in azalmasına, polimeraz POLG aktivitesinin azalmasına ve heteroplazmide bir artışa yol açmaktadır (15). İki ve 14 aylık hayvanların sıçan lensinin tüm doku ekstraktları benzer OGG1, apürinik/aprimidinik endonükleaz (apurinic/aprimidinic endonuclease gene: APE1) ve POLG mRNA seviyelerini içermekle birlikte normoksik koşullar altında protein ekspresyonunu azaltmıştır (16). Son olarak, bir fare yaşlanma modelinde OGG1, mRNA ve protein ekspresyonunun azalması gözlemlenmiştir (2).

(e) MtDNA kopya sayısı düzenlemesi ile mitokondrial bütünlüğün muhafaza edilmesi

MtDNA dinamikleri, mitokondrial mutasyonların biyokimyasal kusurlarının önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hasar gören mtDNA moleküllerinin bozulumu veya yabancı tipli moleküllerin artan mtDNA replikasyonu, mtDNA mutasyon heteroplazmasını fenotipik eşik seviyesinin aşağısına kaydırabilmektedir. Zarar görmüş mtDNA moleküllerinin parçalanması, ilk olarak mtDNA popülasyonundan zararlı mutasyonları kaldırma mekanizması olarak önerilmiştir (17,18). Bu iddiayı destekleyen diğer

veriler sadece hidrojen peroksit tedavisiyle artmış oksidatif stresin, artmış mtDNA bozulmasına yol açtığını gösteren iki çalışma ile son zamanlarda gösterilmiştir (18,19). Şaşırtıcı bir şekilde, mtDNA'nın alkilasyonu, mtDNA'da oksidatif lezyonlara kıyasla aynı etkiye, abazik bölgelere ve tek sarmal kırılmalara daha fazla rastlanmamıştır (20). Bu tür mtDNA hasarı kalıcı olduğundan, mtDNA'nın bozunması hasar başlangıcında birkaç saat içinde artarak devam etmektedir (2). Bu mtDNA hasar tamir kapasitesinin sınırlı olduğunu ve mutajenik ajanların tipi ve miktarı bir hücrenin mtDNA hasarıyla başa çıkma kapasitesini belirler. MtDNA miktarı, pankreas adacıkları, iskelet kası, serebral korteks ve kalp kası da dahil olmak üzere çeşitli insan dokularında yaşla birlikte azalmaktadır (1-3). Bu bulgular, sıçanların merkezi sinir sistemi bölgeleri içinde geçerlidir (21). İlginç bir şekilde, yaşlanmış fare modellerindeki çeşitli dokularda, mtDNA kopya sayısında bir düşüş göstermemiştir. İki epitel soydaki mtDNA mutasyonlarının birikimi, fare ve insan arasında farklılık göstermiştir (22,23). Bu çalışmalar, mitokondrial bütünlüğün yaşlanmaya olan etkisinin türler arasında farklılık gösterebileceğini önermektedir. İnsan kas liflerinin normal mitokondrial fonksiyon gösteren bölümlerinde sabit miktarda yabancı tipli mtDNA vardır (22). Bu bulgu, hücrelerin, normal hücresel fonksiyonu sürdürmek için minimum miktarda yabancı tipli (wild-type) mtDNA gerektirdiğini öngören hipotezini desteklemektedir (24). Bununla birlikte, miyokardiyal kontraktür kuvvetinde (myocardial contractility: MCF) yaşla ilişkili bir kayıpla insan miyokardında ve mtDNA ortak delesyonunun yaşla ilişkili artışında, mtDNA kopya sayısı sabit kalmıştır (1). Araştırmacılar, mtDNA delesyon seviyesi ile MCF kaybı arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır. Dolayısıyla, mtDNA delesyonunun klonal genişlemesi, yabancı tipli mtDNA'nın telafi edici bir replikasyonu nedeniyle yaşa bağlı doku fonksiyon kaybı için bir neden değildir. MtDNA kopya sayısının doku işlevini desteklemek için yumurtalık hiperstimülasyonuna maruz kalan kadınlarda kan mtDNA içeriği üzerine yapılan geniş bir kohort çalışmasında da gösterilmiştir. MtDNA kopya sayıları, tedaviye cevap

verenlerde normal sınırlarda, ancak prematür over yetmezliğı gösteren hastalarda ciddi oranda azalmaktadır (1-3).

Mitokondrial fragmantasyona neden olan protein kodlama geninde (OPA1), mutasyonların neden olduğı dominant kalıtsal optik nöropati olan hastaların, baskın optik atrofi içindeki mtDNA kopya sayısını inceleyen üç bağımsız araştırmada, mtDNA kopya sayısında çelişkili sonuçlar vermiştir (23-24). Son olarak, klasik mitokondrial felç benzeri ataklar sendrom (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: MELAS) ve düzensiz kırmızı lifli miyoklonik epilepsi (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers: MERRF) olan hastalardaki lökositler de mtDNA içeriğı ekspresse olan proteinlerin yaşla ilişkili bir düşüş olduğı gösterilmiştir. Aynı zamanda fenotipik eşik seviyesinin ötesinde, hücrede artan mtDNA replikasyonu ile zararlı mutasyonların onarılamadığı gösterilmiştir (25). TFAM kaybı embriyonik olarak öldürücüdür ve gecikmiş sinir ve kalp dokusu gelişimi ile karakterizedir (25). Mitokondrial proteazların TFAM aracılı mtDNA bakımında önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (25). TFAM'ın mitokondrial LON proteaz tarafından proteolitik kontrolü, stabil bir TFAM tarafından yapılır. TFAM, mtDNA oranını regüle eder (25). LON tükenmiş hücreler H₂O₂'ye maruz bırakıldıklarında daha az oksidatif lezyona neden olmuştur (25). Muhtemelen oksidatif strese karşı koruyucu bir etki yaratan TFAM düzeylerinin artması nedeniyle daha az oksidatif lezyona neden olmuştur (25). Buna ek olarak, TFAM'ın protein kinaz A ile fosforilasyonu, TFAM'ın DNA'ya bağlama kapasitesini bozar ve LON proteazı tarafından bozunmaya karşı savunmasız bırakmıştır. Mitokondrial matriks şaperon (CLPX), nukleoid boyut ve mtDNA ayrılmasının düzenlenmesinde proteaz aktivitesinden bağımsız olarak TFAM'ın DNA'ya bağlanmasını geliştirir (26). Bu işlem, başka bir AAAP proteininin ATAD3 mtDNA D-döngü

bağlanması ile kolaylaştırabilir ve böylece mtDNA QC ve mtDNA metabolizmasını proteostatik mitokondrial QC'ye bağlar (25,26).

Mitokondrial bütünlüğün proteostaz ve dejeneratif süreçleri

Mitokondri, proteostaza katılan farklı moleküler yollar içerir. Bu yollardaki bozulmalar, mitokondrinin bütünlüğünü etkiler ve dejeneratif süreçlere yol açan mitokondrial aktiviteyi etkiler (3). Hatalardan arındırılmış protein katlanması ve yanlış katlanmış proteinlerin hızla dönüşümü ve parçalanması, organel fonksiyonları için hayati önem taşımaktadır (1). Proteostaz; mitokondrial ve hücre fonksiyonları etkileyen toksik protein birikimine karşı koyar (2). Şaperonlar, ısı-şok proteinleri dahil, yanlış katlanmış proteinlerin yeniden katlanmasında etkindir (2). Farklı mitokondrial proteazlar, dengeli olmayan miktarlarda bulunan hasarlı proteinleri veya zarar görmüş proteinleri yok etmektedir (2). QC sisteminin münferit bileşenleri, polipeptitlerin doğal forma tamir, yeniden katlama ve yeniden aktive edilmesiyle moleküler hasarın neden olduğu bozuklukları önlemede etkilidir. Parçalanma, zarar görmüş proteinlerden mitokondriyi korumak için de kullanılabilir (2). Proteostaz yolları tüm mitokondrial alt bileşenlerde (membranlar, membranlar arası boşluklar ve mitokondrial matriks) lokalizedir. Proteazlar uygun hücre işlevleri için gereklidir (2).

(a) Oksitlenmiş proteinlerin indirgenmesi yoluyla protein onarımı

Mitokondri, oksidatif metabolizmanın bir sonucu olarak ROS üretir. Ancak ROS üretimi patolojik koşullarda büyük oranda artabilir. Yaşlı hücrelerde ve yaşla ilişkili bozukluklarda biriken okside proteinler ROS tarafından oluşturulmaktadır (3).

Oksitlenmiş proteinlerin bozulması yaşla artmaktadır (3). Mitokondri aynı zamanda, proteine bağlı oksitlenmiş sistein ve metiyoninin rejenerasyonunu katalize eden belirlenmiş

enzimatik sistemler ile bazı protein oksidatif hasar türlerini tersine çevirebilmekte ve onarabilmektedir (1-3). Metiyonin kalıntıları, oksidatif hasarın bir sonucu olarak sülfoksit formlarına okside edilmektedir (27). Bu okside oluşum iki diastereomer sülfoksit form oluşturmaktadır. Bu formlar metiyonin sülfoksit S ve R'yi oluşturur. İki diastereomerler metiyonin sülfoksit redüktaz A (MsrA) ve B (Msr B) peptidleri ile indirgenebilir. Hem sülfoksit redüktazlar, hemde komple redüksiyon için gereklidir (27,28). Bu enzimlerin hem oksidatif stres altında proteinlerin korunmasında hem de genel redoks homeostazında tüm hücre için önemli rolünün altını çizmektedir (3).

MSRA'nın delesyonu, memelilerde ömrü olumsuz etkilediği bilinmekte ve oksidatif strese duyarlılığı arttırmakta, böylece oksitlenmiş proteinlerin birikimi ve nörolojik bozuklukların gelişmesine neden olmaktadır (27). Metionin sülfoksit redüktazların rolüyle uyumlu MSRB2 geninin, MSRA genini içermeyen bir insan lösemi hücre dizisi üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. MSRB2 aşırı ekspresyonu insan hücrelerini H₂O₂ kaynaklı oksidatif hasardan, ROS'un oluşumundan, mitokondrial membran potansiyelinin kaybından, protein karbonil birikiminden ve apoptotik hücre ölümünden korur. Böylelikle ROS'u süpürerek mitokondrial bütünlüğü ve hücrenin hayatta kalmasını sağlar (29,30).

(b) Yeniden katlama yoluyla protein yeniden oluşturulması

Mitokondri, protein onarımının moleküler mekanizmalarını etkileyerek bozulmalarını etkin bir şekilde ortaya koymaktadır (3). Mitokondrial proteinlerin çoğunluğu açılmış durumdayken matrikse aktarılır, maruz kalan hidrofobik bölgelere bağlı olarak onları yanlış katlanmaya ve agregasyona açık hale getirir (1). Mitokondrial şaperonlar mtHSP70, HSP60 ve HSP10 doğru proteinin katlanmasını kolaylaştırır (1-3). Memeli HSP60 (HSPD1) geninin hücre sağkalımı için gerekli olduğu gösterilmiştir. İnsan mitokondrial şaperonin HSP60'deki farklı mutasyonlar iki farklı bozukluk ile ilişkilidir. SPG13 (herediter spastik paraplejisi) ve

MitCHAP60 hastalığı olarak adlandırılan bir otozomal resesif geçişli beynin beyaz cevher bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (31). İlginçtir, her iki hastalık da sadece merkezi sinir sistemini etkiler ve başka sistem veya organları etkilemez. HSPD1 mutasyonu olan bir fare modeli, SPG13 hastalarının klinik özelliklerini özetlemek üzere geliştirilmiştir. Bunlar, kortikospinal yollarda şişmiş mitokondri, neokorteks ve omurilikte bozulmuş ATP sentezi ve kompleks III montaj ve aktivitesinde belirgin bir kusur olduğu gösterilmiştir(31).

(c) Protein parçalanması

Mitokondrial proteazlar, protein hasarı ile başa çıkan QC sisteminin bir başka bölümünü içerir. Mitokondrial proteom kazancı memeli hücrelerinde yaygın olarak görülür ve proteoliz, otofaji, mitokondrial proteazlar ve ubikuitin-proteazom sistemi aracılığıyla fizyolojik ve patolojik koşullar altında her mitokondride sürekli olarak meydana gelir (1-3). Solunum zincirinin altbirimleri, hem mitokondrial hem de nükleer genomlarda kodlanır. Bu nedenle ekspresyonundaki dengesizlik, işlevsel olmayan solunum zinciri komplekslerine yol açabilecek hassasiyettedir. Protein parçalanması, potansiyel olarak hasarlı proteinleri ortadan kaldırmakla kalmayıp aynı zamanda mtDNA ile solunum zincirinin nükleer kodlanmış alt birimleri arasındaki dengeyi sağlayabilen mitokondrial bir mekanizmadır. Turnover oranları, farklı proteinler için ve hatta aynı solunum kompleksinin altbirimleri için bile büyük farklılıklar göstermiştir (1-3).

1- İç zar proteazlar: i-AAA ve m-AAA proteaz

İç zar proteazları, mitokondrial iç membran oksidatif fosforilasyon zincirini uygun solunum fonksiyonu için gerekli yere yerleştirir. Protein kalitesinin gözlemlenmesi ve mitokondrial işlev için vazgeçilmez iç zar alt birimlerinin biyogenezinin düzenlenmesi, m-AAA ve i-AAA proteazlar tarafından gerçekleştirilir. Çökmüş veya hasar görmüş proteinler

peptidlere indirgenir ve daha sonra organelden ihraç edilir veya çeşitli oligopeptidazlarla aminoasitlere ayrıştırılır (33). İç mitokondrial zar içerisinde iki ATP'ye bağlı proteaz enzimi bulunur. Çeşitli hücrel aktivitelele (AAA) birlikte olan ATPazlar, peptitler ile oligomer oluştururlar ve katalitik merkezlerini iç zarın karşı taraflarına doğru bırakırlar. i-AAA proteazları zarlar arası boşluğa çıkıntı yapar ve m-AAA proteazı matrise yönlendirilir. Her iki proteazda mitokondrial proteinlerin biyogenezini düzenler, şaperon benzeri özellikler uygulayabilir. Buda çözücüye maruz kalan alanların katlanma durumunu izleyebilir ve özellikle doğal olmayan zar proteinlerini parçalayabilirler (1-3,33). Aktif alanların farklı lokalizasyonlarına rağmen, i-AAA ve m-AAA proteazlar, mantarlarda birbirlerinin işlevini kısmen tamamlayabilir. Bu, her iki enzimin örtüşen özgüllelerini ima eder. Buna ek olarak, insan i-AAA ve m-AAA mantar silme suşlarını kurtarabilir (33). Mitokondrial i-AAA proteaz, mitokondrial iç mebran proteaz (YME1L) alt birimlerinden oluşan oligomerik bir enzimdir. İnsan YME1L, YME1L tükenmesiyle birlikte toplanamayan solunum zinciri alt birimlerinin (Ndufb6, ND1 ve Cox4) aşırı birikimi ile kanıtlandığı üzere, solunum zincir biyogenezini proteolitik olarak düzenler. YME1L'nin kaybı hücre proliferasyonunun azalmasına, apoptotik direnç, rotenona duyarlı solunum ve oksidatif hasara karşı duyarlılığın artmasına yol açar (34).

P. anserina ile yapılan yakın tarihli bir çalışma, YME1L homologu PaIAP'ın yaşlanmaya ilişkin önemli bir etkisini ortaya koymuştur (34). I-AAA proteazının aksine, m-AAA proteazlar, aktif bölgeleri matris alanına doğru maruz bırakırlar.

İnsanlarda, m-AAA proteazları, tek başına AFG3L2 ile bir homooligomer veya homolog paraplegin (SPG7 geni tarafından kodlanan) ile bir heterooligomer olarak mevcuttur. M-AAA proteazının kompozisyonu farklı dokularda değişkenlik göstermektedir (33). m-AAA proteazlar hasar görmüş veya yanlış katlanmış proteinlerin ve temel mitokondrial proteinlerin

proteolitik aktivasyonunun yanı sıra otokatalitik işleme tabi tutulmasından sorumludur (35). Memelilerde m-AAA proteaz, MRPL32'nin ribozomal montaj için gerekli olgunlaşma, OPA1 işleme, ayrıca açılmış ve hasar görmüş proteinlerin gözlemlenmesi ve parçalanması ile ilişkilendirilmiştir (23).

Belirtilerin hem başlangıç yaş hem de cinsiyet ile ilişkili bireyler arasında bile oldukça değişkendir. Ancak optik, kortikal ve serebellar atrofi ile kortikospinal aksonların dejenerasyonuna bağlı olarak alt ekstremitelerin ilerleyici güçsüzlüğü ile karakterizedir (1-3).

Akson dejenerasyonunun muhtemel bir nedeni olarak bozulmuş aksonal transport ile nörodejenerasyon, aksonlarda mitokondrial morfolojik anormalliklerle başlar (31). Aksonal fenotipin yanında, bazı hastaların fibroblastlarında azalmış kompleks I aktivitesi gözlenmiştir (36). Bu gibi durumlarda, paraplegin mutasyonunun olumsuz etkisi iki katına çıkabilir. Bir yandan paraplegin disfonksiyonu, kompleks I aktivitesinde bozulmaya neden olur, buna karşın ROS üretiminde artışa neden olurken, paraplegin mutantında ROS ile hasar gören mitokondrial proteinlerin düzgün bozulması bozulmuştur (1-3). Solunum kompleksi instabilitesi, nöronal dejenerasyon yanında mtDNA ve solunum kompleksleri instabilitesinin kaybedildiğini gösteren çift paraplegin-Afg312 fare mutantında tam olarak gerçekleşmiştir (3).

2- Prohibitinler

İnsan mitokondrial prohibitinler(PHB) PHB1 ve PHB2, iç mitokondrial zar da halka benzeri makromoleküler bir yapıya birleşir. Bu yapı protein ve lipid iskeleleri gibi davranır (3). Prohibitinler, mitokondrial biyogenezden hücre ölümünde ve replikatif yaşlanmaya kadar çeşitli hücrel süreçlerde rol oynar (14). Prohibitinler, m-AAA proteaz tarafından membran proteinlerinin açığını düzenler, mitokondride şaperon proteinleri olarak hareket eder. Aynı

zamanda solunum kompleksleri kurulumu tamamlanincaya kadar birleştirilmemiş membran proteinlerini stabilize eder ve korurlar (1-3).

Memelilerde nükleer ve mitokondrial kodlu oksidatif fosforilasyon proteinleri arasındaki dengesizlik durumlarında prohibinlerin ifadeleri artar. Prohibinler, mtDNA'nın mitokondrial nükleoidlerin stabilizasyonunda işlev görür. Memeli hücre yaşlanmasına, yaşlanma sırasında mitokondrial membran potansiyelinde heterojen bir azalma ile korele olan PHB proteinlerinin azalmış ekspresyonuna eşlik eder. Parkinson hastalığında anormal prohibin düzeyleri bildirilmiştir (148). Prohibinler, OPA1'in stabilizasyonu ile mitokondrial iç membran füzyonunu ve crista morfogenezisini etkiler. Fare önbeyininde PHB2 kaybı, anormal mitokondri ve mikrotübüle bağlı protein tau'nun hiperfosforilasyonuna bağlı kapsamlı nörodejenerasyona yol açar. Yaşlılarda PHB2 eksik nöronlarda, mitokondrial genom destabilizasyon ve solunum yetmezlikleri gösterilmiştir (3).

3- Matrix peptidazlar CLPP ve CLPX

Mitokondrial matris peptidaz CLPP ve ATPaz / şaperon CLPX, birlikte açılmış substratları bölen bir proteazom benzeri hetero- oligomerik silindir oluştururlar. Bu proteolitik yapının özgülüğü substratları translokasyon yapan CLPX tarafından sağlanmaktadır (36).

Memelilerde, hücre gerilimi ve protein QC'de proteinin rolünü destekleyen açılmış proteinlerin birikimi üzerine CLPP indüksiyonu gözlemiştir (36). Bu gözlem, CLPP'nin kaybının, mitokondrial katlanmamış protein yanıtını (UPRmt) modüle ettiği standart büyüme koşulları *Caenorhabditis elegans*'daki deneyler ve CLPP geninin altına iliştiirildiğinde şaşırtıcı bir sağlık ömrü artışını gösteren filamentli mantar *P. anserina*'daki deneylerle tutarlıdır (36).

Dikkat çekici bir şekilde, yaşam ömrünü uzatma fenotipi, insan CLPP geninin ekspresyonu ile geri döndürülebilir ve mantarın ve insan proteazının güçlü bir fonksiyonel

muhafazasını gösterir. İnsanlarda, over kusurunun ve sensörinöral işitme kaybının Perrault varyantında resesif CLPP mutasyonları gözlenmiştir (3).

Bağımsız bir çalışmada, detaylı moleküler ve fenotipik çalışmalara imkan veren bir fare modelinde tekrarlanmıştır. CLPP eksikliği olan farelerde mitokondrial şaperonların yanı sıra sitozolik proteolitik mekanizmalar da, CLPP eksikliğinin daha da olumsuz etkilenmesini önlemek için telafi edici bir çaba olarak birikmiştir. Hastalık mekanizması muhtemelen mitokondrial bileşenlerin yetersiz kazanca uğramasını, dalakta T-lenfositlerin indüklenmesiyle devam eden iltihabı ve diğer yaşa bağlı fenotiplerle ciddi büyüme geriliğini beraberinde getirir (36).

4-LON proteaz

LON proteaz, mitokondrial matristeki protein QC'de önemli bir rol oynayan bir ATP'ye bağlı proteazdır. Bu proteaz, yanlış katlanmış, katlanmamış, monte edilmemiş ve okside proteinlerin bozulmasına katılan homo-oligomerik enzimdir. Protein homo-oligomerinin her alt birimi, bir substrat bağlama alanı, bir AAA motifi ve proteolitik alanı içerir. Katlanan proteinlerin bozulması, substratların açılması için ATP gerekmektedir (3).

Yaşa bağlı olarak LON bolluğu ve aktivitesinde bir değişikliğin dokuya özgü olduğu rapor edilmiştir. Yaşlı sıçanlarda karaciğerde LON aktivitesinde bir azalma görülürken, kalpte LON aktivitesi aynı kalmıştır (3).

Hereditör spastik paraplejisi (SPG13) olan hastalarda LON ve CLPP düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (3). Buna ek olarak, mitokondrial LON ekspresyon seviyeleri önemli derecede artma ve azalma göstermesi altı hastalıkta rol oynamaktadır. Bunlar; miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, felç benzeri ataklar (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: MELAS) sendromu ve Friedreich ataksisi gibi miyoklonik epilepsi

ve düzensiz kırmızı epilepsi (MERRF) fiberler sendromu. LON seviyelerinin deneysel modülasyonunun organizma yaşlanmasına etkisi net bir şekilde *P. anserina*'da gösterilmiştir. Mitokondrial LON'u kodlayan gen PaLon1'in delesyonu mantar ömrünü azalttığı bulunmuştur (38). LON proteaz fazla ifade edilince mitokondrial fonksiyonlarında (yani solunum), glikozillenmiş proteinlerin düşük seviyelerinde, mitokondrial akonitazın karbonilasyonunda ve hidrojen peroksit oluşumunda azalma sağladığı gösterilmiştir (3).

Otofaji

Otofaji, hücrel bileşenleri veziküllere ayıran, otofagozomlar olarak adlandırılan ve sonradan yüklerini hayvansal sistemlerde lizozomlara, mantar ve bitkilerde ise vakuollere veren hücrel bir geri dönüşüm mekanizmasıdır. Otofajinin bir QC sistemi olarak rolü, hasarlı molekülleri veya tüm organelleri parçalamaktır. Yaşlanma sürecindeki fonksiyonu halen yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (39).

Otofagozom oluşumunda önemli bir bileşen olan Atg5'in aşırı ekspresyonunun farelerde ömrün uzamasına neden olduğu bulunmuştur (3). Buna ek olarak, *P. anserina*'da, spesifik mitokondrial yollardaki bozulmaların artmış otofaji ile telafi edildiği kanıtı ortaya çıkmıştır (3). Selektif otofajinin bir türü olarak mitofaji, özellikle mitokondriyayı lizozomlara veya vakuole iletir. Memeli hücrelerinde, NIX, PARKIN ve PINK1 gibi birkaç bileşen, mitokondrinin parçalanması ile ilişkilendirilmiştir (3). PINK1, fonksiyonel mitokondrielerde iç mitokondrial membranda lokalize olan bir serin/treonin kinazdır. Bozulmuş mitokondriyada, mitokondrial membran potansiyelinin dağılması, PINK'in dış mitokondrial membranda yer değiştirmesine yol açar. Orada, PINK1 PARKIN ile birlikte mitokondrial ağdan hasar görmüş mitokondrialin ayrılmasını destekler. PINK1 kinazı, voltaja bağlı anyon kanalı ve iki mitofusin MFN1 ve MFN2 de dahil olmak üzere çeşitli proteinleri daha sonra ubiquitinleştiren E3-ubikitin ligazını fosforile eder. Ubikitinlenmiş dış zar proteinleri daha sonra sitozolik

proteazom tarafından bozular (40). Bu sistemdeki bozukluklar Parkinson hastalığının gelişimi ile ilişkilidir. Modele göre, mitofaji mitokondrial dinamiklerle etkileşime girer ve mitokondrial ağdan ayrılmış ve azalmış zar potansiyeli nedeniyle diğer mitokondrialarla kaynaşmayı başaramayan fonksiyon bozukluğuna sahip mitokondriyayı yıkıma gönderir. Şu anda, otofajinin ve mitofajinin biyolojik yaşlanmaya etkisi hakkında bilgi az ve daha ayrıntılı bir şekilde çözülmesi devam etmektedir.

Apoptoz

Çok hücreli organizmalarda apoptoz, büyüme ve organogenez için gerekli olan bir programlanmış hücre ölümü (programmed cell death: PCD) türüdür. Buna ek olarak, şiddetli hasar görmüş hücreleri ortadan kaldıran hücrel QC ağının bir parçasıdır (3). İlginç bir şekilde, PCD maya gibi tek hücreli organizmalarda veya *P. anserina* gibi çok hücreli mantarlarda bulunur (1-3).

Fungal sistemler içinde PCD'yi kontrol eden yollar memelilerden daha az karmaşıktır. Mantarlarda apoptozu kontrol eden ekstrinsik yolak bulunmamakla birlikte, içinde mitokondrinin kilit rol oynadığı intrinsik bir yol vardır. Bu yoldaki apoptoz elemanları sitokrom c, apoptoz indükleyici faktörlerin yanı sıra mitokondrial geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (mitochondrial permeability transition pores: mPTP) indüklenmesi apoptozu başlatır. İç yol, mantar gibi alt sistemlerde ve memelilerde aktiftir. Apoptozun diğer bileşenleri yüksek organizmalara spesifiktir, örneğin bugüne kadar mantarlarda mitokondrial dış zar gözenekleri tanımlanmamıştır (37).

Memelilerde yeterince araştırılmayan bir özellik, PCD'nin organizma yaşlanmasındaki rolüdür. Mantarlarda, PCD'nin induksiyonu, organizma yaşlanmasının en son yürütücüsü gibi görünmektedir. *P. anserina* ve fare ile yapılan son çalışmalar, yaşlanmada mPTP'nin rolünü

ortaya koymuştur (37). Mantar sisteminde, yaşlanmış bireylerden gelen mitokondriya, mitokondrial peptidil prolilis, trans-izomeraz ve mitokondrial membran gözeneklerindeki bir protein kompleksinin düzenleyicisi olan mPTP'nin bir parçası olan siklofilin D (CypD) içerir (3). Hâlâ belirlenmemiş proteinlere bağlanma, muhtemelen ATPaz kompleksleri membran açılmasına ve PCD'nin indüklenmesine yol açarak hücrenin ölümüne yol açar (3). Genç kültürlerde tübüler crista bulunurken yaşlanma sırasında iç zar geri çekilir ve zarların ağsı şekli oluşur. Başlıca yapı-yapı bileşenleri, en güçlü crista eğriliği alanındaki ATPaz dimerleridir. Bir modele göre, bu ATPaz dimerleri, yaşlanma sırasında CypD'yi bağlayarak şiddetli membran değişiklikleri ve nihayetinde mitokondriyanın bozulmasına ve apoptojenlerin salınmasına neden olduğu düşünülmektedir (3). Bu tür işlemlerin, diğer organizmalarda, özellikle de memelilerde yaşlanma süresince ne kadar ilerlediği konusunda mevcut bir çözüm bulunmamaktadır. En azından, ATPaz dimerlerinin yapısal oluşum fonksiyonu, mayadan memelilere kadar korunmuştur (190). Ayrıca, yaşlı farelerde gastroknemius kasında bir CypD artışı bildirilmiştir. Aksine, hızlandırılmış yaşlanma ile mitokondrial "mutatör farede", kuadriseps ve gastroknemius kasında önemli bir CypD tükenmesi bildirilmiştir (3). CypD, NAD⁺ bağımlı deasetilaz SIRT3 ile bir fonksiyonel bölgenin yakınında deasetil hale getirilir. SIRT3 eksikliği olan fareler artmış mPTP açılmasına bağlı olarak hızlanan yaşlanma ve mitokondrial şişme belirtileri göstermektedir (3). Bu farelerde kardiyak hipotropi, fibroz ile karakterizedir ve ısı stresine aşırı duyarlıdırlar. Genel olarak, mitokondrial yollara bağlı apoptozun insanlardaki iskelet, kalp kası fonksiyonu, yaş ve kalp yetmezliğine bağlı ölümlerle alakalı olduğu görülmektedir.

Sonuç

Mitokondri, biyoenerjetik, reaktif oksijen üretimi, iyon homeostazı, apoptoz ve sinyal transdüksiyonundaki başlıca rolleri nedeniyle, enerji metabolizmasının ve hücrenel

homeostazın düzenlenmesinde merkezi bir rol alır. Bu organel son derece dinamiktir ve çeşitli çevresel ve hücre içi olaylara yanıt olarak metabolizmayı yeniden programlayabilir (1-3).

Mitokondrial düzenlenmenin önemi, genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan çeşitli insan hastalıklarının oluşması ve kalite kontrol sistemlerinin yaşlanma süreçleri üzerindeki etkilerinin gösterilmesi ile ilgilidir. Dejeneratif hastalıklar ve yaşlanma, artmış hücre içi ROS oluşumu ve hücre redoks durumundaki bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (1). Hücrede ROS'un önemli bir kaynağı olan oksidatif fosforilasyon, mitokondri, mtDNA'da, organik kalıntılarda, proteinlerde ve tüm organel seviyesinde organellerin dengesizliğine neden olabileceği görülmektedir. Fakat mitokondri, ROS'un ana kaynağı olmakla birlikte, oksidatif hasara karşı önemli savunma mekanizması içerir ve koruyucu yollarla donatılmıştır. Farklı mitokondrial kalite yollarının düzenlenmesi ve etkilerini anlamak; ROS birikimi, dejeneratif hastalıklara ve yaşlanmaya yol açan mekanizmaların anlaşılmasının anahtarıdır. Yukarıda tanımlanan moleküler mekanizmaların yanı sıra, mitokondrial QC'ye katılan fakat henüz doğrudan hastalık ve yaşlanma süreçleriyle bağlantılı olmayan başka sistemler de bulunmaktadır. Son zamanlarda mayada mitokondrial QC'de rolü olduğu bildirilen bir mekanizmada mitokondriye bağlı protein bozunması (mitochondria-associated protein degradation: MAD)'dır. Bu yolak, dış mitokondrial membrana yerleştirilen ve translokasyona uğrayan proteinler üzerinde etkindir. Altta yatan yol, ubikitin proteazom sistemi ile proteinlerin bozulmasına katılan endoplazmik retikuluma bağlı bozulmaya benzerdir (1). Bu sistem, dış mitokondrial zardaki E3 ligatları tarafından bozulacak olan proteinlerin yer değiştirmesine bağlıdır. Bu aktiviteye sahip birkaç farklı protein tanımlanmıştır. Ubikitinlenmiş proteinler daha sonra cdc48/p97 protein kompleksleri vasıtasıyla zarın dışına çıkarılır ve indirgeme için ubikitinlenmiş proteini proteazoma sunar. Mitokondrial fizyon / füzyon mekanizmalarının bir parçası olarak DRP1/DNM1, MFN1 ve MFN2'yi içeren bir dizi

mitokondrial proteininin ubikitinlenmiş olduğu gösterilmiştir (40). Ancak, MAD'in yaşlanmaya ilişkin önemi bugüne kadar kurulmamıştır. Genel olarak, tekli moleküller (DNA, proteinler), organeller (mitofaji) ve tüm hücre (programlanmış hücre ölümü) düzeyinde aktif olan farklı yollar, bileşenlerinin fazlalığı, hiyerarşileri ve düzenlenmesi ile ilgili sorular ortaya koymaktadır (40).

Mitokondrial disfonksiyon, biyogenez ve dinamikler, hücrel homeostazı bozar. Buda mitokondrial kalite kontrol mekanizmalarını tetikler. Değıştirilmiş mitokondrial dinamikler ve kalite kontrol sistemleri yaşlanmaya ve yaşla ilişkili bazı patolojilere katkıda bulunan hasar görmüş mitokondrialın birikimine yardımcı olur. Böylece, mtDNAdaki kusuru etkili bir şekilde iyileştiren veya kurtaran dinamikler ve kalite kontrol sistemleri yaşlanmaya ve yaşla ilişkili hastalıklarla mücadelede yararlı olabilir.

Derlememiz; yaşlanmanın mitokondrial düzenlenmesinin ve kontrolünün açıklanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sarika S. The mitochondrial basis of aging and age-related disorders. *Genes*. 2017;8:398-421.
2. Brendan A.I.P. Patrick F.C. Mitochondrial dysfunction in ageing: Much progress but many unresolved questions. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1847:1347-1353.
3. Radek S, Marco N, Heinz D.O. Control of mitochondrial integrity in ageing and disease. *Philosophical transactions of the royal society*. 2014;360;1-18.
4. Kennedy BK, Berger SL, et al. Geroscience. Linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159:709-713.
5. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
6. Lopez-Otin C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell*. 2016;166:802-821.
7. Srivastava S. Emerging therapeutic roles for NAD⁺ metabolism in mitochondrial and age-related disorders. *Clin. Transl. Med*. 2016;1:5-25.
8. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Mol. Cell*. 2016;61:654-666.

9. Kauppila TES, Kauppila JHK, Larsson NG. Mammalian mitochondria and aging: An update. *Cell Metab.* 2017;25:57–71.
10. Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Coupling mitogenesis and mitophagy for longevity. *Autophagy* 2015;11:1428–1430.
11. Koopman WJ, Distelmaier F, Smeitink JA, Willems PH. OXPHOS mutations and neurodegeneration. *EMBO J.* 2013;32:9–29.
12. Mancuso M et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A.G mtDNA ‘MERRF’ mutation. *Neurology.* 2013;80:2049–2054.
13. Chinnery PF, Hudson G, Mitochondrial genetics. *Br Med Bull.* 2013;106:135-159
14. Kowald A, Dawson M, Kirkwood TB. Mitochondrial mutations and ageing: can mitochondrial deletion mutants accumulate via a size based replication advantage? *J. Theor. Biol.* 2014;340:111–118.
15. Kowald A, Kirkwood TB. Mitochondrial mutations and aging: random drift is insufficient to explain the accumulation of mitochondrial deletion mutants in short-lived animals. *Aging Cell.* 2013;12:728–731.
16. Alexeyev M, Shokolenko I, Wilson G, LeDoux S. The maintenance of mitochondrial DNA integrity: critical analysis and update. Cold Spring Harb. *Perspect. Biol.* 2013;5:a012641.
17. Boesch P, Weber-Lotfi F, et al. DNA repair in organelles: pathways, organization, regulation, relevance in disease and aging. *Biochim. Biophys. Acta* 2011;1813:186–200.
18. Stumpf JD, Copeland WC. Mitochondrial DNA replication and disease: insights from DNA polymerase gamma mutations. *Cell Mol. Life Sci.* 2011;68:219–233.
19. Tang S, Wang J, Lee NC, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. *J. Med. Genet.* 2011;48:669–681.
20. Kujoth GC et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science.* 2005;309:481–484.
21. Furda AM, Marrangoni AM, Lokshin A, Van Houten B. Oxidants and not alkylating agents induce rapid mtDNA loss and mitochondrial dysfunction. *DNA Repair (Amst.)* 2012;11:684–692.
22. Frahm T, Mohamed SA, Bruse P, Gemund C, Oehmichen M, Meissner C. Lack of age-related increase of mitochondrial DNA amount in brain, skeletal muscle and human heart. *Mech. Ageing Dev.* 2005;126:1192–1200.
23. Sitarz KS et al. OPA1 mutations induce mtDNA proliferation in leukocytes of patients with dominant optic atrophy. *Neurology* 2012;79:1515–1517.
24. Lommarini L, Maresca A, Caporali L, Valentino ML, Liguori R, Giordano C, Carelli V. Revisiting the issue of mitochondrial DNA content in optic mitochondriopathies. *Neurology* 2012;79:1517–1519.
25. Lu B et al. Phosphorylation of human TFAM in mitochondria impairs DNA binding and promotes degradation by the AAAş Lon protease. *Mol. Cell* 2013;49:121–132.
26. Kasashima K, Sumitani M, Endo H. Maintenance of mitochondrial genome distribution by mitochondrial AAAş protein ClpX. *Exp. Cell Res.* 2012;318:2335–2343.
27. Petropoulos I, Friguet B. Protein maintenance in aging and replicative senescence: a role for the peptide methionine sulfoxide reductases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1703:261–266.
28. Sharov VS, Ferrington DA, Squier TC, Schoneich C. Diastereoselective reduction of protein-bound methionine sulfoxide by methionine sulfoxide reductase. *FEBS Lett.* 1999;455:247–250.

29. Moskovitz J, Bar-Noy S, Williams WM, Requena J, Berlett BS, Stadtman ER. Methionine sulfoxide reductase (MsrA) is a regulator of antioxidant defense and lifespan in mammals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001;98:12 920–12 925.
30. Cabreiro F, Picot CR, Perichon M, Castel J, Friguet B, Petropoulos I. Overexpression of mitochondrial methionine sulfoxide reductase B2 protects leukemia cells from oxidative stress-induced cell death and protein damage. *J. Biol. Chem.* 2008;283:16 673–16 681.
31. Marom M, Azem A, Mokranjac D. Understanding the molecular mechanism of protein translocation across the mitochondrial inner membrane: still a long way to go. *Biochim. Biophys. Acta* 2011;1808:990–1001.
32. Stiburek L, Cesnekova J, Kostkova O, Fornuskova D, Vinsova K, Wenchich L, Houstek J, Zeman J. YME1L controls the accumulation of respiratory chain subunits and is required for apoptotic resistance, cristae morphogenesis, and cell proliferation. *Biochim. Biophys. Acta* 2012;6:10-23
33. Arnold I, Langer T. Membrane protein degradation by AAA proteases in mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 2002;1592:89–96.
34. Stiburek L, Cesnekova J, Kostkova O, Fornuskova D, Vinsova K, Wenchich L, Houstek J, Zeman J. YME1L controls the accumulation of respiratory chain subunits and is required for apoptotic resistance, cristae morphogenesis, and cell proliferation. *Mol. Biol. Cell* 2012;23:1010–1023.
35. Weil A, Luce K, Droese S, Wittig I, Brandt U, Osiewacz HD. Unmasking a temperature-dependent effect of the P. anserina i-AAA protease on aging and development. *Cell Cycle* 2011;10:4280–4290.
36. Baker TA, Sauer RT. ClpXP, an ATP-powered unfolding and protein-degradation machine. *Biochim. Biophys. Acta* 2012;1823:15–28.
37. Haynes CM, Yang Y, Blais SP, Neubert TA, Ron D. The matrix peptide exporter HAF-1 signals a mitochondrial UPR by activating the transcription factor ZC376.7 in *C. elegans*. *Mol. Cell* 2010 ;37:529–540.
38. Jenkinson EM et al. Perrault syndrome is caused by recessive mutations in CLPP, encoding a mitochondrial ATP-dependent chambered protease. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;92:605–613.
39. Pyo JO. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nat. Commun.* 2013;4:2300.
40. Greene AW, Grenier K, Aguilera MA, Muise S, Farazifard R, Haque ME, McBride HM, Park DS, Fon EA. Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment. *EMBO Rep.* 2012;13:378–385.