

## MİTOKONDRIYAL DNA VE HASTALIKLARI Mitochondrial DNA and related diseases

Sıtkı ÖZTAŞ<sup>1</sup>, Birkan YAKAN<sup>2</sup>

**Özet:** Mitokondriyon genel olarak tüm ökaryotlarda bulunan ve hücrel reaksiyonlar için gerekli enerjinin temin edildiği, sitoplazmanın en önemli organellerinden birisidir. Wallace ve arkadaşları 1988'de Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) hastalığındaki moleküler patolojinin mitokondriyal DNA mutasyonundan kaynaklandığını ilk kez ortaya koydular. Bu tarihten sonra mitokondriyal DNA hastalıkları konusundaki çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Mitokondriyal DNA 16569 baz çifti büyüklüğünde, çift zincirli dairesel bir moleküldür. Mitokondriyal DNA üzerinde 37 gen bulunmaktadır. Bu genler 13 mitokondriyal proteini, 22 mitokondriyal tRNA'yı ve 2 mitokondriyal rRNA'yı kodlamaktadır. Mitokondriyal DNA maternal kalıtım gösterir. İlk mitokondriyal DNA hastalığındaki moleküler patolojinin bulunmasından bu yana geçen 10 yıl içerisinde mitokondriyal DNA mutasyonları ile ilişkili pek çok hastalık tanımlanmıştır. Bu çalışmada mitokondriyal DNA ve mitokondriyal DNA hastalıkları literatür ışığında detaylı olarak gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mitokondriyal DNA, Mutasyonlar

**Summary:** Mitochondrion is found in nearly all eukaryotic cells and provides energy for chemical and mechanical work by storing energy generated from cellular metabolites in the high-energy bonds of ATP. In 1988 Wallace et al. first claimed that the mitochondrial DNA mutations cause the molecular pathology of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). Number of studies on mitochondrial DNA diseases has been increasing since this research. Mitochondrial DNA is a double-stranded, circular DNA molecule. It is 16569 base pair length. Mitochondrial DNA contains 37 genes. These encode 13 mitochondrial proteins, 22 mitochondrial tRNAs and 2 mitochondrial rRNAs. Mitochondrial DNA is inherited maternally. A number of diseases have been described in the last ten years since the first pathogenetic mutations in mitochondrial DNA were discovered. In this study, mitochondrial DNA and related diseases were reviewed in the light of literature.

**Key Words:** Mitochondrial DNA, Mutations

Mitokondriyon genel olarak tüm ökaryotlarda bulunan ve hücrel reaksiyonlar için gerekli enerjinin temin edildiği sitoplazmanın en önemli organellerinden birisidir. Hücrede yüzlerce hatta bazı hücrelerde binlerce bulunabilen mitokondriyon, oval görünümlü, yaklaşık 1 µm uzunlukta ve 0.5 µm eninde bir organeldir.

Mitokondriyon 1850'de Kolliker tarafından ilk defa

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ERZURUM  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik, Doç.Dr.<sup>1</sup>  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Histoloji ve Embriyoloji, Doç.Dr.<sup>1</sup>

Geliş tarihi: 22 Temmuz 1998

görülmüş olmasına rağmen, oksidatif fosforilasyonun merkezi olduğu 1948'de Eugene Kennedy ve Albert Lehninger tarafından ortaya konmuştur. Deoksiribonükleik asitin (DNA) nükleus dışında bulunmadığı düşünülmekteydi. Fakat bazı çalışmalarda sitoplazmada mitokondriyanın da pozitif Feulgen reaksiyonu verdiği ortaya konmuş ise de bu görüş, 1963'te Nass ve arkadaşlarının mitokondri içinde iplikler şeklinde DNA molekülleri olduğunu ortaya koyana kadar bir netlik kazanmamıştır (1-3). 1970'li yılların sonuna doğru mitokondriyal DNA kalıtımından söz edilmeye başlandı. Anderson ve arkadaşları 1981 yılında mitokondriyal DNA'nın sekans analizini insanda ve farklı türlerde karşılaştırmalı olarak ilk kez gerçekleştirdiler (4). Wallace ve arkadaşları

1988'de Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) hastalığındaki moleküler patolojinin mitokondriyal DNA mutasyonundan kaynaklandığını ilk kez ortaya koydular. Bu tarihten sonra mitokondriyal DNA hastalıkları konusundaki çalışmaların sayısı hızla artmıştır (3-7).

Her mitokondriyonda sayısı iki ila on arasında değişen mitokondriyal DNA bulunmaktadır. Ancak bu sayı türden türe, aynı türde kişiden kişiye, aynı kişide dokudan dokuya ve aynı dokuda hücreden hücreye değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada mitokondriyon başına düşen mitokondriyal DNA sayısının organlara spesifik olduğu ve saptanan farklılıkların da hücre diferansiyasyonu sırasında olduğu belirtilmiştir (8,9).

İnsan mitokondriyal DNA'sı 16569 baz çifti uzunluğunda, biri ağır (heavy) ve diğeri hafif (light) olmak üzere çift zincirli ve sirküler formda olup replikasyon ve transkripsiyonu mitokondriyon içinde olmaktadır. Ağır zincir pürinlerden ve hafif zincir de pirimidinlerden zengindir. Mitokondriyal DNA'da, biri 16S diğeri 12S olmak üzere iki ribozomal RNA (rRNA), 22 transfer RNA (tRNA) ve 13 mesenger RNA (mRNA) olmak üzere toplam 37 gen bulunmaktadır. Mitokondriyal DNA'nın ağır zincirinde 16S ve 12S rRNA'lar, 12 polipeptid ve 14 tRNA sentezlenirken, hafif zincirden bir polipeptid ve 8 tRNA sentezlenmektedir. Mitokondriyal DNA üzerinde toplam 13 protein kodlayan bölge bulunmaktadır (3,6,7,9,10).

Mitokondriyal DNA'da bulunan iki zincirin birbirinden ayrı iki replikasyon orijini vardır. Ağır zincirin replikasyon orijini, D-loop (displacement loop) denilen kontrol bölgede yer alır. Bu bölge ağır zincirin replikasyon orijinini ve her iki zincire ait ilerletici bölgeleri içerir. Mitokondriyal DNA'nın %5-7'sini ihtiva eden D-Loop bölgesi gen içermez, bu bölge dışında mitokondriyal DNA'da genler çok sıkı paketlenmiştir. Genler arası bölgeler yoktur ve genler içinde intron bölgeleri de bulunmamaktadır (3,7,9,10).

Mitokondriyal DNA'nın transkripsiyonu, nükleer DNA transkripsiyonundan farklıdır. Nükleer DNA transkripsiyonunda her genin ayrı bir ilerleticisi vardır ve transkripsiyon için o ilerletici spesifiktir. Mitokondriyal DNA'nın ağır ve hafif zincirlerinde polisistronik transkripsiyon vardır. Transkripsiyonda ağır zincir için iki, hafif zinciri için de bir tane olmak üzere toplam üç ilerleticisi bulunmaktadır. Ağır ve hafif zincirlerin transkripsiyonu birbirlerine zıt yönde ilerler (3, 6, 7, 9, 10).

Mitokondri DNA'sının nükleer DNA'dan bağımsız bir replikasyon ve transkripsiyon sistemi olmasına rağmen replikasyon ve transkripsiyon için gerekli tüm enzimler nükleer DNA tarafından kodlanmaktadır (3, 6, 10).

Mitokondriyal DNA'nın translasyonunda, polisistronik transkripsiyon ürününden rRNA, tRNA ve mRNA oluşturulur. Mitokondrinin spesifik genetik kodlarını kullanarak 22 tRNA geni ile organelere spesifik protein sentezi yapılmaktadır. Protein sentezi sırasında sitoplazmadan mitokondriye herhangi bir tRNA gelmemektedir (3,10).

Protein sentezinde, mitokondriyal DNA'nın genetik kodu ile nükleer DNA'nın genetik kodu (üniversal kod) hemen hemen aynı olup her ikisi arasında bazı farklılıklar vardır. Bunlar; mitokondriyonda AUA "metiyonin"i kodlarken, universal kodonda "izolözin"i kodlamaktadır. Üniversal kodonda UGA "stop" kodonu iken, mitokondriyonda "triptofan"ı kodlar. Üniversal kodonda AGA ve AGG "arginin"i kodlarken, mitokondride bunlar "stop" kodonudur. Yine mitokondriyonda AUA, AUU ve AUG "başlama" kodonu iken, universal kodonda AUG ve GUG "başlama" kodonudur (3,6,10).

Mitokondriyal DNA kalıtımı genellikle sitoplazmik bir kalıtım olup, bu kalıtım anne yoluyla yavrulara aktarılmaktadır (matrilineal kalıtım). Bu kalıtımda spermatozoon fertilizasyon sırasında korona radiatanın delinip geçilmesi, zona pellusidanın

delinip geçilmesi ve oosit ile spermatozoonun hücre zarlarının kaynaşması evrelerini tamamlamaktadır. Spermatozoon, oositin hücre membranına dokunur dokunmaz her iki plazma membranı birbiriyle kaynaşır. Spermatozoonun akrozomal başını çevreleyen hücre zarı, akrozom reaksiyonu sırasında kaybolduğundan gerçekte kaynaşma oositin hücre membranıyla, spermatozoon başının arka kısmını çevreleyen membran arasında olur. İnsanlarda oosit sitoplazması içine spermatozoonun hem başı hem de kuyruğu girer. Spermatozoonun diğer sitoplazmik bölümleri olan mitokondriya ve kuyruk parçası muhtemelen gelişmede rol oynamazlar. Ancak sentrioller geriye kalır ve "sperm aster" yapısının temelini oluşturur. Spermatozoonun plazma membranı oositin yüzeyinde kalır. Fertilizasyon esnasında spermatozoonun bütün içeriği ooplazmaya akmasına rağmen spermatozoonun baş kısmı içerisindeki nükleus genetik materyali zigota katkıda bulunmakta ancak sitoplazmik organellerden mitokondriya bu olaya pek katılmamaktadır (3,10-12). Böylece hasta annenin çocuklarının tamamının hasta olması, hasta babanın ise tüm çocuklarının sağlıklı olması sitoplazmik kalıtımın karakteristiği olmaktadır (Şekil 1).

Mitokondriyal DNA, nüklear DNA'dan bağımsız olarak replikasyon yapar. Mitokondriyonun bu otonom özelliği nedeniyle hücre bölünmesi sırasında mitokondriyal DNA heteroplazmik bir dağılım gösterebilir. Mitokondriyal DNA'da oluşabilecek mutasyonlar sonucu hücre içinde mutant ve normal mitokondriyal DNA'lar yavru hücrelere rastgele dağılır. Takibeden bir seri mitotik ve mayotik bölünme sonucunda mitokondriyal DNA'nın dağılımının rastgele olması sonucunda homoplazmik (ya tamamen normal veya tamamen mutant) hücreler de oluşabilir. Sonuç olarak bu durum, mitokondriyal DNA ile geçiş gösteren hastalıkların kliniğinde veya mitokondriyal DNA ile yapılan çeşitli çalışmalarda farklılıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (3,7,10-16).

### MİTOKONDRIYAL DNA PATOLOJİLERİ

Mitokondriyal DNA'dan kaynaklanan patolojileri başlıca 5 ana grupta toplamak mümkündür.

- 1-Mitokondriyal DNA'daki delesyon (kopma) ve insersiyonlara (eklenme) bağlı patolojiler,
- 2-Mitokondriyal proteinleri değiştiren tek nükleotid mutasyonları,
- 3-Mitokondriyal tRNA genini değiştiren tek nükleotid mutasyonları.
- 4-Mitokondriyal rRNA genini değiştiren tek nükleotid mutasyonları
- 5-Mitokondriyal DNA'daki akkiz defektler ve yaşlılık

#### 1. Mitokondriyal DNA'daki delesyon ve insersiyonlara bağlı patolojiler

a) *Progressif Eksternal Oftalmopleji* (PEO): Bu hastalık miyopati, pitosis ve progressif oftalmopleji ile seyredir. Hastaların çoğunda heteroplazmik mitokondriyal DNA delesyonu tespit edilmiştir. Sıklıkla görülen mitokondriyal DNA'nın 4977 bazlık delesyonudur. Bu delesyon 8482 ile 13460 nükleotidleri arasında yer alır (Şekil 2). Buradaki delesyon bölgeleri incelendiğinde 8470-8482 numaralı bazlar ile 13447-13459 numaralı bazlar arasında yer alan 13 baz çiftlik nükleotid tekrarlarının (5'-ACCTCCCTCACCA-3'), PEO'daki bu delesyon için "sıcak nokta" ları oluşturduğu öngörülmektedir (10, 16-19).

b) *Kearns-Sayre Sendromu* (KSS): Yeni doğanda laktik asidozis, kardiyak disritmi, ataksi, işitme kaybı, proksimal miyopati, pigmente retinopati, eksternal oftalmopleji ile seyreden multisistem nörolojik bir hastalıktır. Burada yine 8482 ile 13460 numaralı bazlar arasında 4977 bazlık mitokondriyal DNA delesyonu tespit edilmiştir (Şekil 2). Kearns-Sayre Sendromu, PEO'nin 20 yaşından önce başlayan bir formu olarak kabul edilmektedir. KSS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda biri dışında tüm hastaların lökosit mitokondriyal DNA'ları normal bulunduğu halde, kas mitokondriyal DNA'larında delesyonlar gözlenmiştir (10, 16-19).

c) *Pearsons Marrow-Pancreas Sendromu* : Ciddi pansitopeni ile seyreden ve pankreasın ekzokrin bezlerini, karaciğer ve böbreği tutan, hematopoezisi etkileyen ölümcül bir hastalıktır. Burada yine

mitokondriyal DNA'nın 8482 ile 13460 numaralı bazları arasında 4977 bazlık delesyonu görülmektedir (Şekil 2). Bu sendromda görülen delesyonların büyüklüğü ve yeri hastadan hastaya değişmektedir. (10, 16-19).

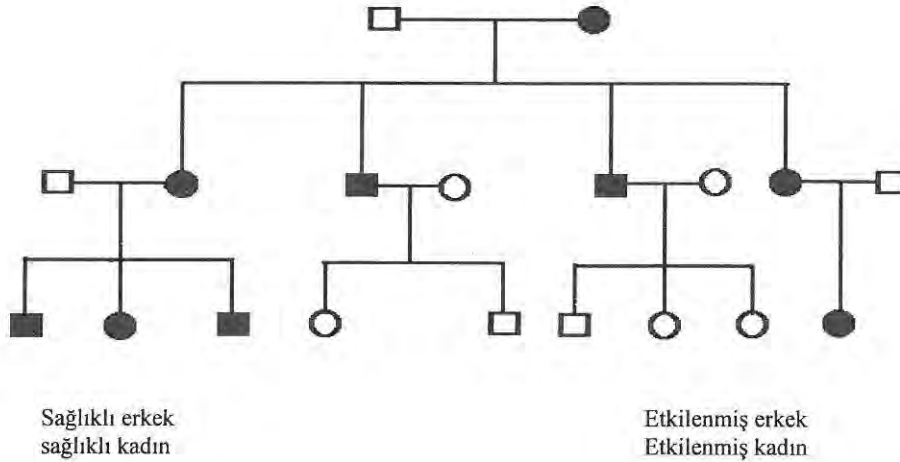
d) *Kearns-Sayre Sendromu, Mitokondriyal Miyopati, Diabetes Mellitus ve İşitme Kaybı'nın* birarada görüldüğü iki hastada, mitokondriyal DNA'nın heteroplazmik olan ve yaklaşık 8 kb'lık bir parçasının duplikasyonu tanımlanmaktadır. Bu duplikasyon patolojisi sporadik olup, hastaların sadece kaslarından elde edilen mitokondriyal DNA örneklerinde tespit edilmiş, diğer dokularda ise mitokondriyal DNA normal bulunmuştur (22).

e) *Diabetes Mellitus ve İşitme Kaybı'nın* birarada görüldüğü ve maternal kalıtım gösteren bu sendromda, mitokondriyal DNA'nın hafif zincirindeki 4398 ile 14822 numaralı nükleotidler arasındaki 10423 bazlık bölgeyi içeren bir delesyon tanımlanmıştır (10, 23).

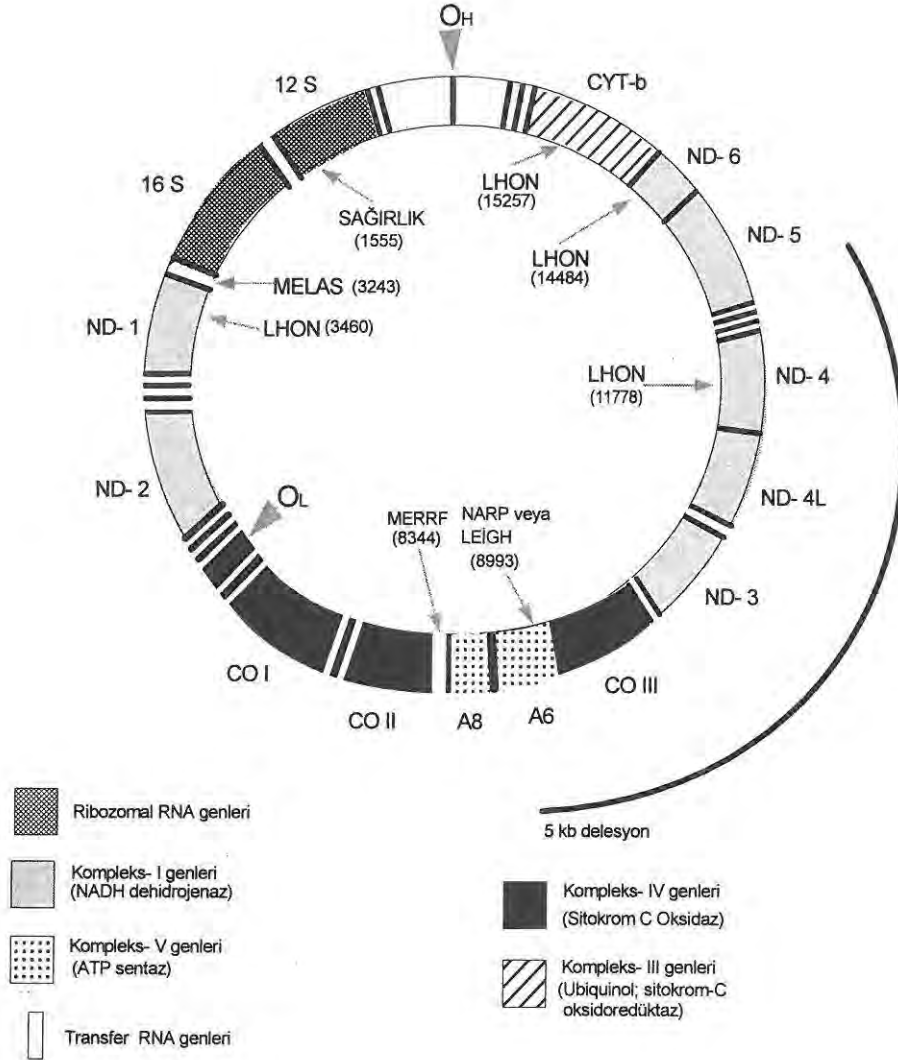
f) *Wolfram Sendromu:* Optik atrofi, diabetes

mellitus, diabetes insipidus, sensorinöral tip işitme kaybı, üriner sistemde anormallikler ve nörolojik bozukluklarla karakterize otozomal resessif bir hastalıktır. Son zamanlarda Wolfram sendromlu bir ailenin mitokondriyal DNA'larında %23 oranında 8.5 kb'lık heteroplazmik bir delesyon tespit edilmiştir. Delesyon mitokondriyal DNA'nın hafif zincirinde olup, hafif zincirin orijin noktasını da içine almaktadır (24).

g) Mitokondriyal DNA'nın delesyon tespit edilen olguları genel olarak ele alındığında büyük bir kesimi aile hikayesi göstermeyen spontan mutasyonlardır. Ayrıca delesyonun dokulardaki dağılımı farklılıklar göstermekte ve doku mozaisizmi görülmektedir. Bu durum aynı delesyonun bulunduğu olguların kliniklerindeki farklılıkları da açıklayabilir. Mitokondriyal DNA delesyonuna bağlı hastalıkların şiddeti yaşla birlikte artan delesyonlu mitokondriyal DNA'nın sayısı ile de orantılıdır. Delesyona uğramış mitokondriyal DNA boyunun kısa olması nedeniyle, normal mitokondriyal DNA'ya göre replikatif bir üstünlük sağlamakta ve normallere göre oranı daha fazla artmaktadır (7, 10, 16).



Şekil 1. Mitokondriyal DNA kalıtımını açıklamak üzere hazırlanan ideal bir pedigr (Burada mitokondriyal DNA kalıtımı homoplazmik olarak düşünülmüştür) (13).



**Şekil 2.** Mitokondriyal DNA'da yaygın olarak görülen mutasyon noktaları ve hastalıkların görüldüğü diyagram. (ND 1, ND 2, ND 3, ND 4, ND 4L, ND 5 ve ND 6: NADH dehidrojenaz alt ünitelerini; CO I, CO II, CO III: Sitokrom C oksidaz alt ünitelerini; 12S ve 16S: rRNA alt ünitelerini; A6 ve A8: ATPase alt ünitelerini gösteren kısaltmalardır)(19)

## 2. Mitokondriyal Proteini Değiştiren Tek Nükleotid Mutasyonları:

a) *Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)*: Optik atrofiye bağlı akut veya subakut bilateral görme kaybı ve yaygın olarak kardiyak disritmilerle

beraberdir. Fundoskopik muayenede prepapiller mikroanjyopati presemptomatik olarak sık rastlanır: LHON, orta yaşlarda başlar. Burada görülen en yaygın mutasyon, mitokondriyal DNA'nın ND 4 (NADH dehidrojenaz 4) genindeki 11778 numaralı nükleotidde Adenin yerine Guanin gelmekte ve Arginin, Histidin'e dönmemektedir. Bunun sonucunda,

Kompleks I 'deki NADH dehidrojenaz etkilenmektedir. Bu hastalık için bugüne dek tespit edilen 18 farklı mutasyon noktası ortaya konmuştur. LHON bir enzim eksikliğinden değil, elektron transportun bir yerde (ND 1, ND 2, ND 4, ND 5, ND 6, CO I, CO III, ATPase 6, Sitokrom-b genlerinde) inhibe edilmesinden dolayı olmaktadır (Şekil 2). Bu inhibisyon nükleer DNA'dan da kaynaklanabilir. Ayrıca erkeklerde X'e bağlı mutant bir genin varlığı da çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (5,7,10, 14-17, 23-25).

*b) Leigh hastalığı (Subakut Nekrotize Ansefalomyelopati):* İnfantlarda görülen laktik asidemi, hipotoni, ataksi, retinitis pigmentoza ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Mitokondriyal DNA'da ATPase-6 geninde 8993 numaralı nükleotid olan Timin yerine Guanin gelmiş ve sonuçta 156. Pozisyondaki Lözin amino asidi Arginin'e dönüşmüştür (10, 16, 18, 19, 28) (Şekil 2).

*c) Nöropati, Ataksi, Retinitis Pigmentoza (NARP):* Nörodejeneratif bir hastalık olan NARP, proksimal kaslarda zayıflık, gelişme geriliği, nöropati, ataksi, nöbetler ve retinitis pigmentoza ile karakterizedir. Bu hastalıkta da mitokondriyal DNA'nın ATPase-6 geninin 8993 numaralı nükleotidinde Timin yerine Guanin gelmesi ile oldukça iyi korunan Lözin'in Arginin'e dönüşmesi mutasyonu görülür (Şekil 2). Bu patolojinin Leigh hastalığından farkı heteroplazmik bir mutasyon olması ve hastalığın ileri yaşlarda görülmesidir (10, 16, 18, 19, 29).

### 3. Mitokondriyal tRNA Genindeki Tek Nükleotid Mutasyonları:

*a) Miyoklonik Epilepsi-Ragged Red Fiber (MERRF):* Miyoklonik epilepsi, mitokondriyal miyopati, sensorinöral tip işitme kaybı, demans, ataksi, hipoventilasyon ve orta dereceli kardiomyopati ile giden bir hastalıktır. Mitokondriyal miyopati düzensiz kırmızı kas lifleri gösterir. Mitokondriyal DNA'nın 8344 numaralı nükleotidinde Adenin yerine Guanin gelerek tRNA<sup>Lys</sup> genindeki T C kolunun değişmesine neden olmuştur (Şekil 2).

Böylece kompleks I ve IV'ün mitokondriden sentezlenen alt üniteleri ile ilgili protein sentezinde azalma olmaktadır. Hastalık mutant mitokondriyal DNA yüzdesi ile orantılıdır. Yaş ilerledikçe oksidatif fosforilasyon kapasitesi düşer ve gerekli minimum enerjinin altına indiğinde semptomlar ortaya çıkmaya başlar (7,10, 16-19, 30).

*b) Mitokondriyal miyopati, Ensefalopati, Laktik Asidosis, Stroke-like episodes (MELAS):* Mitokondriyal ensefalomiyopati ile birlikte periyodik paralizi benzeri nöbetler gösteren bu sendromda mitokondriyal DNA'da 3243 numaralı bazda Adenin yerine Guanin gelerek tRNA<sup>Leu</sup> geninin dihidrouridin kolunda mutasyon meydana getirir (Şekil 2). MELAS, Kompleks I defektleri ile bağlantılı olup, yaşla hastalığın ilerlemesi artar (7,10, 16-19, 31).

*c) Letal Infantil Mitokondriyal Miyopati (LIMM):* Postpartum ağır laktik asidoz, hipotoni, kalp ve iskelet kaslarında mitokondriyal miyopati, solunum yetersizliği ve yeni doğan döneminde solunum yetmezliğine bağlı ölümün görülebildiği heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık için yapılan bir çalışmada mitokondriyal DNA'da 4317 numaralı bazda görülen bir mutasyon ile tRNA<sup>Ile</sup> mutasyonu görülmüş, başka iki olguda ise tRNA<sup>Thr</sup> geninde 15923 nükleotidde ve 15924 numaralı nükleotidde iki mutasyon beraber görülmüştür. Kontrollerde 15924 numaralı nükleotiddeki mutasyonun %11 oranında görülmesi ile burasının polimorfik bir nokta olabileceğini düşündürmektedir (7,10, 16, 32).

*d) Maternally Inherited Myopathy Cardiomyopathy (MMC):* Maternal kalıtım gösteren kardiomyopati, mitokondriyal miyopati ve kompleks I ve IV defektleri şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Burada mitokondriyal DNA'nın 3260 numaralı nükleotidindeki Adenin yerine Guanin gelmekte ve tRNA<sup>Leu</sup> geni etkilenmektedir (7,10, 16).

*e) Diabetes Mellitus ve İşitme Kaybı ile Birlikte Giden tRNA<sup>Leu</sup> Geni Mutasyonu:* Maternal kalıtım gösteren ve bazı olgularda işitme kaybının da olaya

eşlik ettiği diabetes mellituslu hastalarda yapılan incelemelerde, mitokondriyal DNA'nın 3243 numaralı nükleotidinde Adenin yerine Guanin gelerek tRNA<sup>leu</sup> geni etkilenmiştir (33,34).

f) Diğer tRNA gen mutasyonları ise: Kronik İntestinal Psödoobstruksiyon, Miyopati ve Oftalmopleji (CIPO) nin birlikte görüldüğü ve mitokondriyal DNA'da 12246 numaralı bazda tRNA<sup>ser</sup> geninin, 12308 numaralı nükleotidde tRNA<sup>leu</sup> geninin ve 10006 numaralı bazda da tRNA<sup>lys</sup> genlerinin birlikte etkilendiği görülmüştür (7,10, 16).

Son zamanlarda ortaya konan ve kardiyomiyopati ve işitme kaybının birlikte görüldüğü iki ailede yapılan çalışmalarda mitokondriyal DNA'nın 8363 numaralı nükleotidinde Guanin yerine Adenin gelerek, tRNA<sup>lys</sup> geni mutasyonu ortaya çıkmaktadır (35).

#### 4-Mitokondriyal rRNA genini değiştiren tek nükleotid mutasyonları:

Maternal kalıtım gösteren nonsendromik sensorinöral tip işitme kaybı olan büyük bir ailenin mitokondriyal DNA'ları incelenmiştir. Burada mitokondriyal DNA'da homoplazmik 7 mutasyon tespit edilmiştir. Bunlar: 12S rRNA geninde 1555 numaralı nükleotidde Adenin yerine Guanin gelmesi, tRNA<sup>Asn</sup> geninde 5704 numaralı nükleotidde Sitozin yerine Timin gelmesi, ATPase 6 geninde 8582 numaralı nükleotidde Sitozin yerine Timin gelmesi, ND 3 geninde 10143 numaralı nükleotidde Guanin'in Timin'e değişimi, ND 4 geninde 11025 numaralı nükleotidde Timin'in Sitozin'e değişimi, ND 5 geninde 12950 numaralı nükleotidde Adenin'in Guanin'e değişimi ve Sitokrom-b geninde 15884 numaralı nükleotidde Guanin'in Timin'e değişimi mutasyonlarıdır.

Ayrıca başka bir çalışmada yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli aminoglikozid kullanımına bağlı akkiz işitme kaybı görülen ve ortaya konan pedigrî örnekleri ile maternal kalıtım gösteren hastalarda,

mitokondriyal DNA incelenmiş ve 12S rRNA genindeki 1555 numaralı nükleotidde oldukça iyi korunan Adenin'in Guanin'e dönüştüğü tespit edilmiştir (Şekil 2). Etiyolojileri farklı olan bu iki tip işitme kaybında tespit edilen ortak 12S rRNA geni mutasyonunun oldukça anlamlı olduğu düşünülmektedir (36-38).

#### 5-Mitokondriyal DNA'daki akkiz defektler ve yaşlılık

Beyin ve kas gibi bölünmeyen dokuların otopsi materyallerinde mitokondriyal DNA incelenerek, nörodejeneratif hastalıklarda mitokondriyal DNA'nın, normalde ileri yaşlarda gözlenen mutasyon oranından belirgin olarak daha fazla bir artış olduğu ileri sürülmektedir (39). Bu konuda yapılmış olan 2 değişik çalışmada, ileri yaşlarda başlayan nörodejeneratif hastalıklarda beyin korteksinden ve adult çağda ortaya çıkan kardiyomiyopatili hastaların kalp kasından alınan otopsi materyallerinde yapılan postmortem moleküler çalışmalarda, bu dokularda mitokondriyal DNA mutasyonlarının normalde beklenenden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar için yaş gruplarına göre seçilmiş kontrollerde, ilerleyen yaş ile beyin korteksi ve kalp kası gibi dokuların mitokondriyal DNA'larında 4977 baz çiftlik delesyonlar gösterilmiştir (40, 41). Yaş ilerledikçe oksidatif fosforilasyon kapasitesinin düştüğü ve mitokondriyal DNA delesyonlarının ortaya çıktığı biyokimyasal ve moleküler çalışmalarla ortaya konmuştur. Yaşa bağımlı mitokondriyal DNA zedelenmesine, oksidatif fosforilasyonun doğal ürünü olan oksijen radikalleri neden olmaktadır. Mitokondriyal DNA, nükleer DNA'ya göre oksidatif zedelenmeye 16 kat daha yatkındır. Çünkü oksijen radikallerinin kaynağı mitokondriyondur ve mitokondriyal DNA histon proteinlerinden ve tamir mekanizmasından yoksundur. Yaşlılıkta oksidatif fosforilasyon kapasitesinin düşmesi ile elektronların alıcı molekül tarafından yakalanması azalır ve serbest oksijen radikalleri mitokondriyal matrikste birikmeye başlar. Bu durum mitokondriyal DNA'da olası mutasyonları indükler. Delesyonlu

mitokondriyal DNA'nın replikasyonu normal mitokondriyal DNA'ya göre daha kolay olduğundan, delesyonlu mitokondriyal DNA'nın miktarı giderek artacak ve bir kısır döngüye neden olacaktır. (7,10, 16, 42).

#### KAYNAKLAR

1. Tandler B, Hoppel CL. *Mitochondria*. Academic Press, New York 1973, pp 1-59
2. Karol S, Ayvalı C, Suludere Z. *Hücre biyolojisi*. (3. Baskı), Gözde Ofset, Ankara 1995, ss 324-362.
3. Solak M, Şengil AZ, Öztaş S. *Rekombinant DNA Teknolojisi Temel İlkeleri ve Uygulama Alanları*. Bilim Teknik Kitabevi, Manisa 1997, ss 27-35.
4. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. *Sequence and organization of the human mitochondrial genome*. *Nature* 1981; 290: 457-464.
5. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. *Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy*. *Science* 1988; 242: 1427-1430.
6. Albert B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*. (3 rd Ed). Garland Publishing Inc., New York 1994, pp 653-720.
7. Öner R, Balkan H. *Mitokondriyal DNA ve mitokondriyal hastalıkların moleküler patolojisi*. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; 37: 181-195.
8. Veltri KL, Espiritu M, Singh G. *Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs*. *J Cell Physiology* 1990; 143: 160-164.
9. Bayrak P. *Mitokondriyal DNA ve diferansiyasyon*. Ankara Üniv Tıp Fak Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Seminer Programı, 1996, Ankara Üniversitesi Matbaası, Ankara.
10. DiMauro S, Wallace DC. *Mitochondrial DNA in human pathology*. Raven Press, New York 1993, pp 1-172.
11. Carlson BM. *Patten's Foundations of Embryology*. McGraw-Hill, Inc. New York 1996, pp 121-139.
12. Sadler T.W. *Langman's Medical Embryology* (Çev.ed.Can Başaklar) Palme Yayıncılık. Ankara, 1996. ss 27-29.
13. Başaran N. *Tıbbi genetik*. Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul 1996, ss 270-274.
14. Giles RE, Blanch H, Cann HM, et al. *Maternal inheritance of human mitochondrial DNA*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 6715-6719.
15. Brown WM. *Polymorphism in mitochondrial DNA of humans as revealed by restriction endonuclease analysis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3605-3609.
16. Wallace DC. *Disease of the mitochondrial DNA*. *Annu Rev Biochem* 1992, 61: 1175-1212.
17. Shoffner JM, Wallace DC. *Mitochondrial genetics: Principle and practice*. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1179-1186.
18. Wallace DC. *Mitochondrial disease: genotype versus phenotype*. *Trends in Genet* 1993; 9: 128-133.
19. Johns DR. *Mitochondrial DNA and disease*. *The New Engl J Med* 1995; 333: 638-644.
20. McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, et al. *Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA*. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 39-42.
21. Gürgey A, Rötig A, Gümrük F, et al. *Pearson's Marrow-Pancreas Syndrome in 2 Turkish Children*. *Acta Haematol* 1992; 87: 206-209.
22. Poulton J, Deadman ME, Gardner ME. *Duplication of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy*. *Lancet* 1989; 1: 236-240.
23. Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, et al. *Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion*. *Nature Genet* 1992; 1: 11-15.
24. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, et al. *Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion*. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 963-970.
25. Vilkki J, Ott J, Savontaus ML, et al. *Optic*



- atrophy in Leber hereditary optic neuroretinopathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS7. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 486-491.
26. Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: The clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32: 81-87.
  27. De Vries DD, Went LN, Bruyn GW, et al. Genetic and biochemical impairment of mitochondrial Complex I activity in a family with Leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 703-711.
  28. Tatuch Y, Christodoulou J, Feigenbaum A, et al. Heteroplasmic mtDNA mutation (TG) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 852-858.
  29. Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Human Genet* 1990; 46: 428-433
  30. Wallace DC, Zheng X, Lott MT, et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial disease. *Cell* 1988; 55: 601-610.
  31. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-653.
  32. Brown MD, Torroni A, Shoffner JM, et al. Mitochondrial tRNA<sup>Thr</sup> mutation and lethal infantile mitochondrial myopathy. *Am J Human Genet* 1992; 51: 446-447.
  33. Van den Ouweland JMV, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet* 1992; 1: 368-371.
  34. Reardon W, Ross JMR, Sweeney GM, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
  35. Santorelli FM, Mak S-C, El-Schahawi M, et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Ala</sup> gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996; 58: 933-939.
  36. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. *Nature Genet* 1993; 4: 289-294.
  37. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Bu X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryn* 1993; 14: 399-403.
  38. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: Paradigm for mitochondrial genetics. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 15-19.
  39. Soong NW, Hinton DR, Cortopassi G, et al. Mosaicism for a specific somatic mitochondrial DNA mutation in adult human brain. *Nature Genet* 1992; 2: 318-323.
  40. Cortopassi GA, Shibata D, Soong NW, et al. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7370-7374.
  41. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA deletions in human brain: regional variability and increase with advanced age. *Nature Genet* 1992; 2: 324-329.
  42. Corral-Debrinski M, Stepien G, Shoffner JM, et al. Hypoxemia is associated with mitochondrial DNA damage and gene induction. *JAMA* 1991; 266: 1812-1816.