



Mitokondriyon Genetiđi

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi
Tibbi Genetik AD



Mitokondri Biyosentezi

- Nüklear DNA
- mtDNA

Protein trafiđi

Sitozol → mitokondri

Mitokondri **X** sitozol



Mitokondri genetik sistemi

- mtDNA replikasyonu
- mtDNA transkripsiyonu
- Protein sentezi

mitokondriyal matriks

- **mt ribozomları; antibakteriyal AB'lere duyarlı**
- **Protein sentezi; *N-formil metionin* ile başlar**



Mitokondriyal dinamik

- Işık mikroskobu ile gözlenebilir.
- Canlı hücrelerde bölünme, birleşme ve şekil değişikliği izlenebilir.



mtDNA replikasyonu

- Hücre siklusu boyunca görülür.
- Genelde ortalama miktarını sürdürecektir şekilde
- Şartlar değiştiğinde ihtiyaca göre düzenlenir



nükleoidler

- Matrix içindeki mtDNA'nın çoklu kopyaları çeşitli kümelere ayrılmıştır
- İç mt membranına tutunmuştur
- DNA paketlenmesi bilinmiyor, nükleoidlerdeki DNA yapısı bakterilere benzer; histon içermez.



mtDNA

- Boyutu viral DNA'ya benzer,
- Boyutu ile kodladığı protein sayısı arasında korelasyon yoktur.
- Çoğu sirküler yapıdadır.
- Memelilerde ~16,500 bç'lik sirküler DNA (*Total hücresel DNA'nın %1'inden az*)



mitokondri evolüsyonu

- “*Endosimbiont hipotezi*”; $\sim 1,5 \times 10^9$ yıldan (hayvan ve bitkiler ayrılmadan) önce endostoz yoluyla bakterilerden gelişmiştir.

Gen transfer hipotezi



insan mt genomu

- 1981'de sekanslanmıştır.
- 16,569 nükleotid uzunluğunda ve sirküler yapıda
- Sıkı gen paketlenmesi
- Gevşetilmiş kodon kullanımı
- Farklı genetik kod



insan mtDNA

- Transkripsiyon simetriktir, 2 farklı dev RNA molekülü yapılır; bir sarmaldan **2rRNA, tRNA'ların çoğu, 12 poli-A içeren RNA**, diğer sarmaldan **8 tRNA ve 1 küçük poli-A içeren RNA** yapılır.
- İntron içermez.

Kompleks	Altünite	Nüklear şifrelenen	mtDNA'dan şifrelenen
I	41	34	7 (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6)
II	4	4	0
III	11	10	1 (sitokrom b)
IV	13	10	3 (sitokrom oksidaz I,II ve III)
V	14	12	2 (ATPaz 6 ve 8)



En basit genetik sistem

- Evolüsyon boyunca mt genomda nükleotid değişim oranı nükleer genomdan 10 kat fazla;
 - Replikasyon hataları
 - Yetersiz onarım
- Evolüsyoner olayların tarihi



non-Mendelian kalıtım I

- Maya → iki haploid hücre birleştğinde zigota eşit büyüklük ve eşit miktarda katkı sağlar → biparental kalıtım
- Maya → *mitotik segregasyon*; parental mtDNA'lar mitoz bölünmelerle ayrılır, sadece tek tip mtDNA yavruda çoğalır.
- Sitoplazmik kalıtım



non-Mendelian kalıtım II

- Uniparental kalıtım → maternal
- Fertilize insan yumurtası 2000 kopya mt genomu içerir.
- Kız/Erkek çocuklar aynı süreçle etkilenir, erkekler hastalığı kalıtımaz.



non-Mendelian kalıtım III

- Homoplazmi/heteroplazmi
- Rastgele mitotik segregasyon → varyasyon
- Doku dağılımı → klinik bulgu
- Yüksek mutasyon hızı
- Yaşlanma



mtDNA'da yüksek mutasyon oranının nedenleri

- Özellikle kodlanan bölgelerdeki geniş polimorfizimler.
- mtDNA'nın solunum boyunca üretilen serbest radikallere maruz kalması
- mtDNA'daki oksidatif hasara karşı koruyucu histonların kaybı
- Düşük seviyelerdeki DNA tamir mekanizmasına sahip olması
- mtDNA'da replikasyon oranının yüksek olması



mitokondriyal genetik

- Maternal kalıtım
- Replikatif segregasyon
- Eşik değeri
- Mutasyon hızı
- Gelişim basamağına özgü fenotipik ekspresyon
- Dokuya özgü fenotipik ekspresyon



özelleşmiş fonksiyonlar

- Üre siklusu



lipid sentezi

- mitokondriler lipidlerin çoğunu dışarıdan alır
- lipid → “cardiolipin” –bifosfatidilgliserol-dönüşümü mitokondride yapılır
- mitokondri iç membranında bulunur



evolüsyoner çıkmaz

- Hidrofobik proteinler $\rightarrow X$
- Kodlanan genlerin lokasyonu $\rightarrow X$
- endosimbiyontların gen transfer sürecini tamamlamamış olmaları