Mitokondri, Kloroplastlar ve Peroksizomlar

Doç. Dr. Banu MANSUROĞLU

Metabolik enerji üretimi tüm hücrelerin en önemli aktivitesidir ve çeşitli metabolik aktivitelerin yer aldığı özel bölmeler oluşturan sitoplazmik organellerden özel olarak ikisi enerji metabolizmasına ve ATP üretimine ayrılmıştır.

- **Mitokondriler** ; lipid ve karbonhidratların yıkımından elde edilen kullanılabilir enerjinin büyük bölümünden sorumludur.

- **Kloroplastlar** ; güneş ışığından yakalanan enerjiyi, hem ATP'yi hem de CO_2 ile H_20'dan karbonhidratların sentezlenmesi için gerekli redükleyici gücü oluşturmak üzere kullanır.

- **Peroksizom** ise ; yağ asitlerinin yıkımını ve fotosentez yan ürünlerinin metabolizmasını da kapsayan çeşitli metabolik yolaklarla ilgili enzimleri içerir.

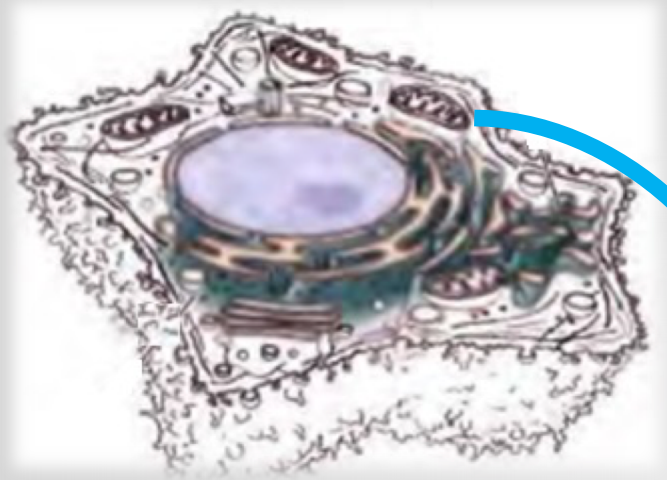
Mitokondri, kloroplast ve peroksizom , diğer organellerden sadece **işlevleri** ile değil, **yapılanma mekanizmalarıyla** da ayrılırlar.

- Bu organellere gidecek proteinler, zara bağlı ribozomlarda sentezlenip endoplazmik retikuluma aktarılmak yerine, sitozoldeki serbest ribozomlarda sentezlenerek hedef organele tamamlanmış polipeptit zinciri olarak aktarılırlar.
- Ayrıca mitokondri ve kloroplast, organel içerisinde transkribe olup proteine çevrilen bazı genler içeren, kendilerine ait genoma sahiptirler.

Mitokondri

Ökaryot hücrelerde metabolik enerjinin üretiminde kritik bir role sahiptir.

Lipid ve karbonhidratların yıkımından elde edilen ve oksidatif fosforilasyon işlemiyle ATP'ye dönüştürülen kullanılabilir enerjinin büyük bölümünün üretiminden sorumludurlar.

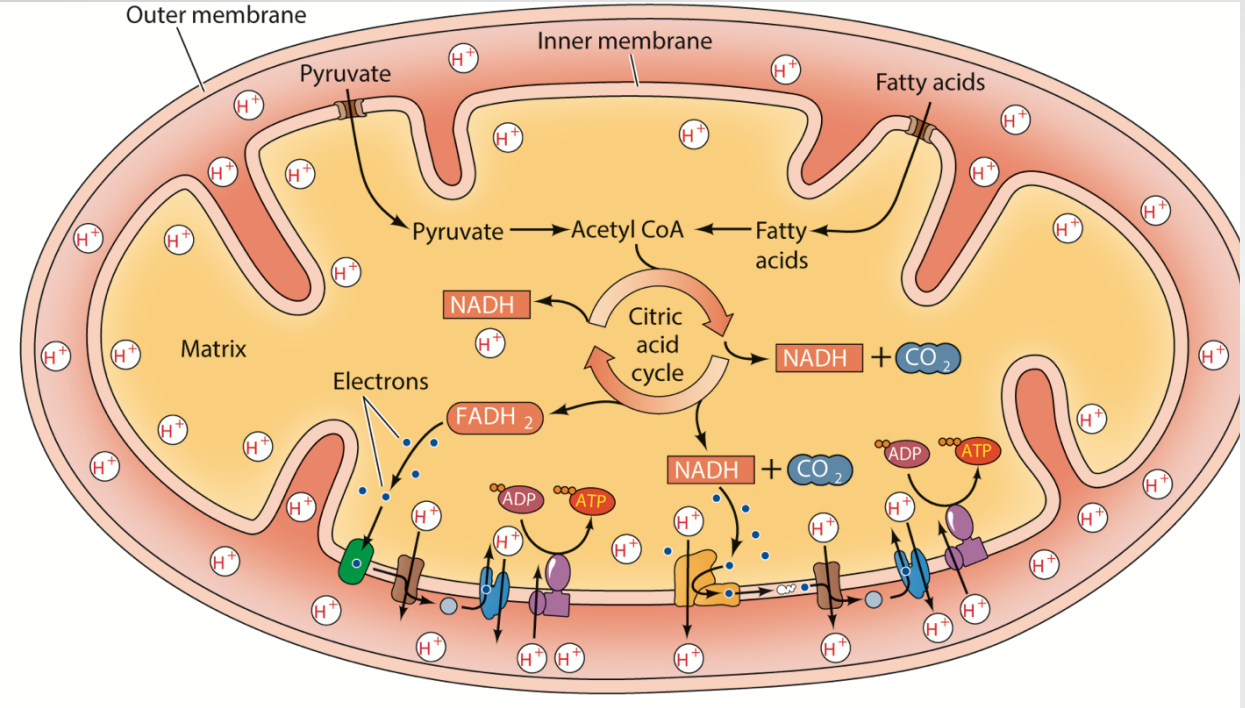


Çift zar sistemi ile çevrilidirler

Intermembran boşluk ile ayrılırlar

Matriks:

- Mitokondriyal genetik sistemlerle birlikte, ana oksidatif metabolizma tepkimelerinden sorumlu enzimleri de içerir.
- Bilindiği gibi hayvan hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinin oksidatif yıkımı başlıca metabolik enerji kaynağıdır ve glukozun piruvata dönüştürüldüğü başlangıç evreleri (glikoliz) sitozolde gerçekleşir.



Daha sonra **piruvat** mitokondriye aktarılır ve mitokondri matriksinde **yağ asitlerinin oksidasyonu** ile **asetil CoA'ya** dönüştürülür.

Asetil CoA'nın CO_2 'ye oksidasyonu NAD ve FAD'ın sırasıyla **NADH ve $FADH_2$'ye indirgenmesi eşliğinde**, sitrik asit döngüsü ile CO_2'ye yükseltgenir.

NADH ve $FADH_2$'den gelen yüksek enerji, zarın iki yanında oluşan bir **proton gradientinde** depolanmış potansiyel enerjiye dönüştürülür ve daha sonra **ATP** sentezini beslemek için kullanılır.

İÇ ZAR

- ATP üretim bölgesini simgeler ve bu zar yapısından dolayı kritik bir role sahiptir.

- Kristaların kıvrılmaları ile önemli ölçüde yüzey alanı artar. Ek olarak %70'den fazla protein içerir. Bu proteinler oksidatif fosforilasyonun yanı sıra, metabolitlerin (pirüvat ve yağ asitlerinin) sitozol ve mitokondri arasında taşınımı için de gereklidir.

- Oksidatif fosforilasyonu sağlayan proton gradientinin kalıcı olması bakımından çoğu iyonlar ve küçük moleküller için önemlidir.

DIŞ ZAR

- İç zarın aksine dış zar küçük moleküller için yüksek oranda geçirgendir. Bunun nedeni :

Porin olarak adlandırılan proteinlerin olmasıdır.

MİTOKONDRİNİN GENETİK SİSTEMİ

- Hücre genomundan ayrı ve farklı olan, kendilerine ait genetik sistem içerirler.
- Bakterilerden evrimleştikleri düşünülmektedir.

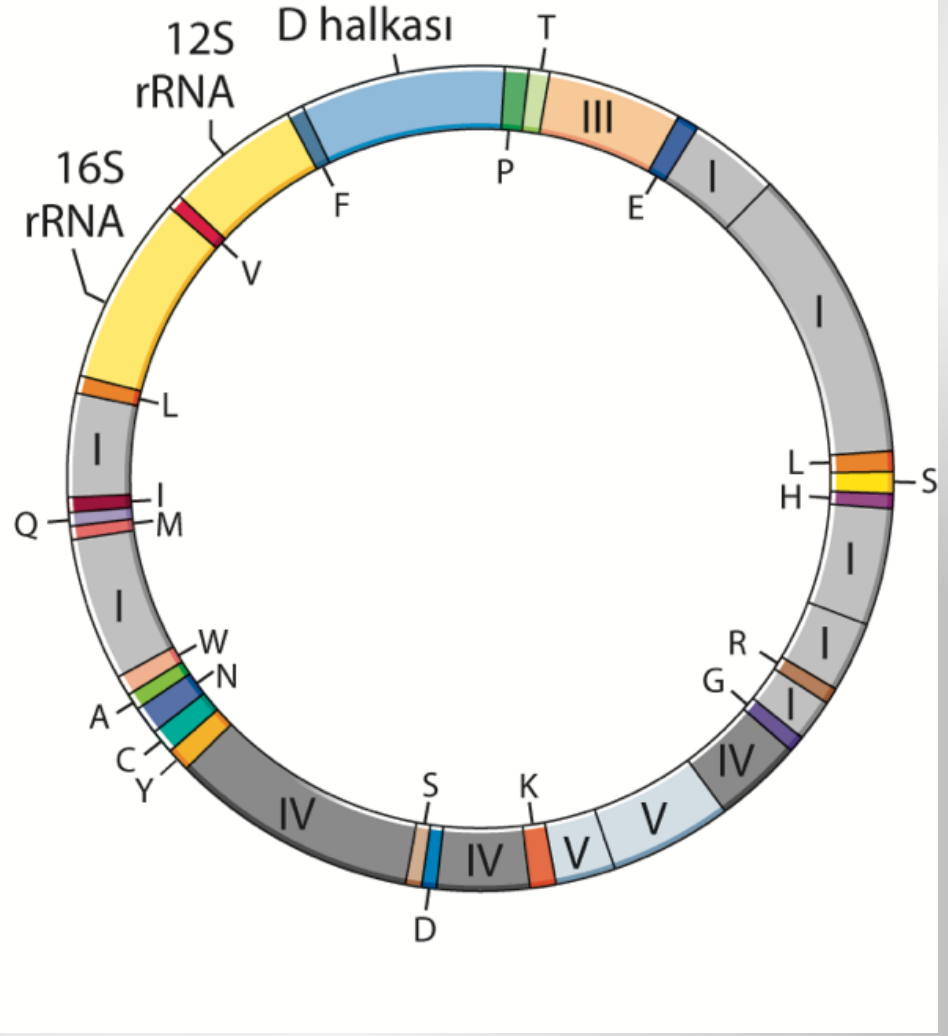
Yaşayan organizmaların genomları arasında mitokondri genomuna en benzer olan serbest yaşayan alfa-proteobakterilerdir.(~ 7000 protein kodlayan gen)

Bir hücre içi parazit olan *Rickettsia prowazekii* ~830 protein kodlayan gen içerir. Bu parazit tıpkı mitokondri gibi ökaryotik hücrede çoğalırlar; fakat farklı olarak halen kendi genlerinin trankripsiyon ve translasyonunu gerçekleştirir.

- Genelde dairesel DNA molekülleridir. (Bakterilerinkine benzer özellik)
- Farklı büyüklüklerde mitokondri genomları bulunabilir (İnsan ve birçok diğer hayvanlar 16kb, maya~80kb bitkiler >200kb). Fakat büyük mitokondrilerin önemli derecede fazla genetik bilgi içerdikleri söylenemez. Çünkü kodlanmayan dizilerde içerir.

Örneğin; *Arabidopsis thaliana* → mit. genomu ~ 370kb → 31 protein kodlar

İnsan mitokondri genomu elektron taşınması ve oksidatif fosforilasyonla ilişkili 13 protein kodlayan diziyi içerir.



Mitokondrilerin hemen hepsi oositten kazanıldığı için mitokondri DNA'sındaki germ-hattı mutasyonlar anne tarafından aktarılır.

Örneğin; Körlükle sonuçlanan Leber Hastalığı elektron taşıma zincirinde yer alan bileşikleri kodlayan mitokondri genlerindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır.

Ayrıca mitokondri DNA'larındaki mutasyonlar yaşam süresince birikmesinin yaşlanmaya etkisinin olduğu bulunmuştur.

Proteinlerin İçeri Girişi ve Mitokondrinin Yapılanması

Memeli mitokondri genomu 13 protein kodlamasına karşın, bu organelin içerisinde nükleer genom tarafından kodlanan yaklaşık 1500 farklı protein bulunmaktadır.

- Replikasyon ve mitokondri genlerinin ekspresyonu için gerekli proteinleri kodlayan genler, oksidatif fosforilasyon için gerekli birçok mitokondri proteinini ve mitokondri metabolizmasında rol oynayan enzimlerin tümünü kodlayan genler nukleusta bulunur.
- Bu genlerin bazıları mitokondrinin orijinal prokaryotik atasından nukleusa transfer olmuştur.
- Nukleer genler tarafından kodlanan proteinler (mitokondri proteinlerinin %99'dan fazlası) serbest sitoplazmik ribozomlarda sentezlenir ve tamamlanmış polipeptit zincirleri halinde mitokondriye alınır.

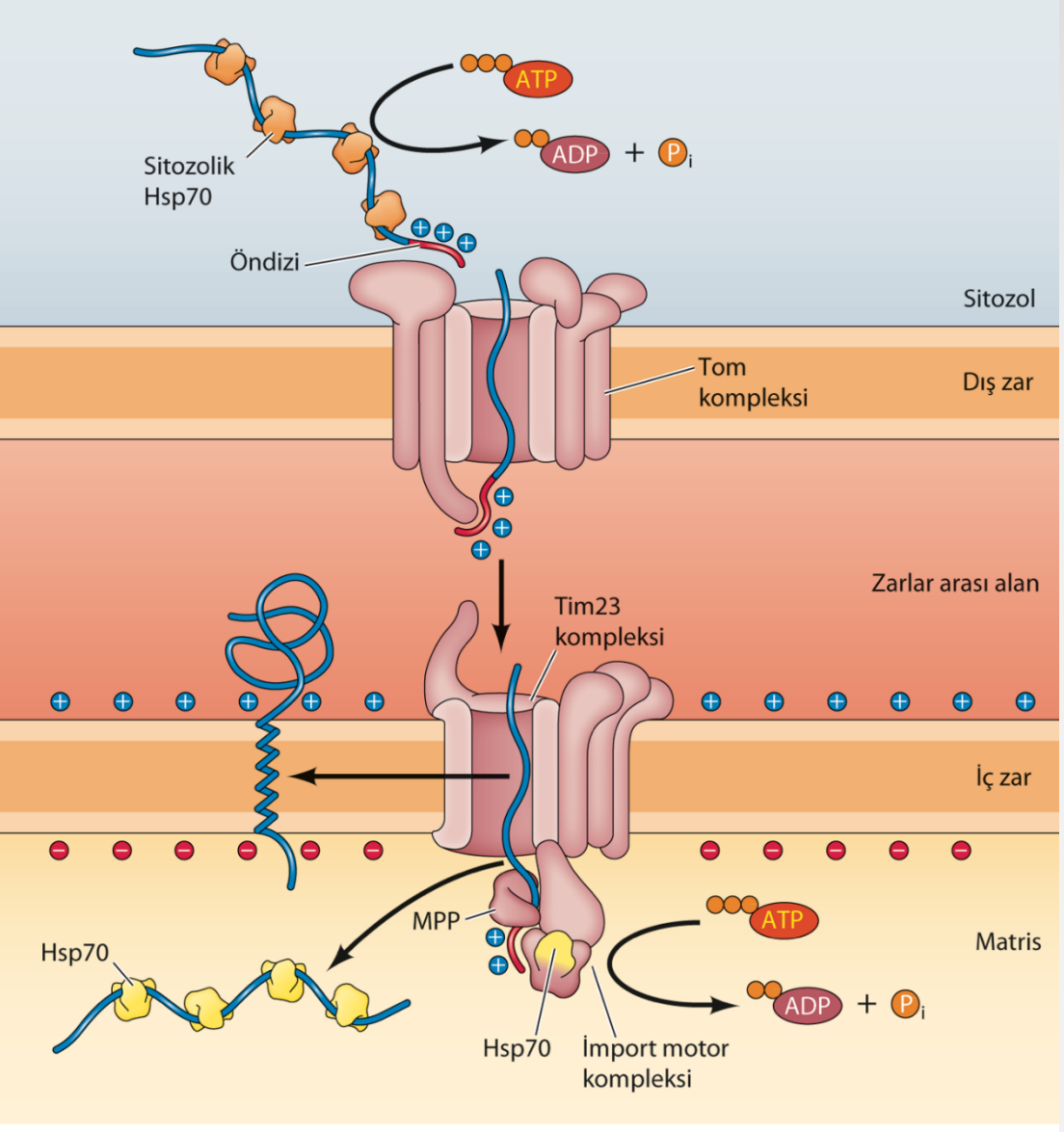
Mitokondrinin **çift zar yapısı** nedeniyle proteinlerin içeri alınması tek zara kıyasla daha karmaşıktır.

Matriksi hedefleyen moleküller iç ve dış zardan geçmeleri gerekirken, bazı proteinler ise organel içerisindeki farklı bölmelere dağıtılır.

En iyi çalışılmış hedef sekansları **öncül dizilerdir**. Bu diziler;

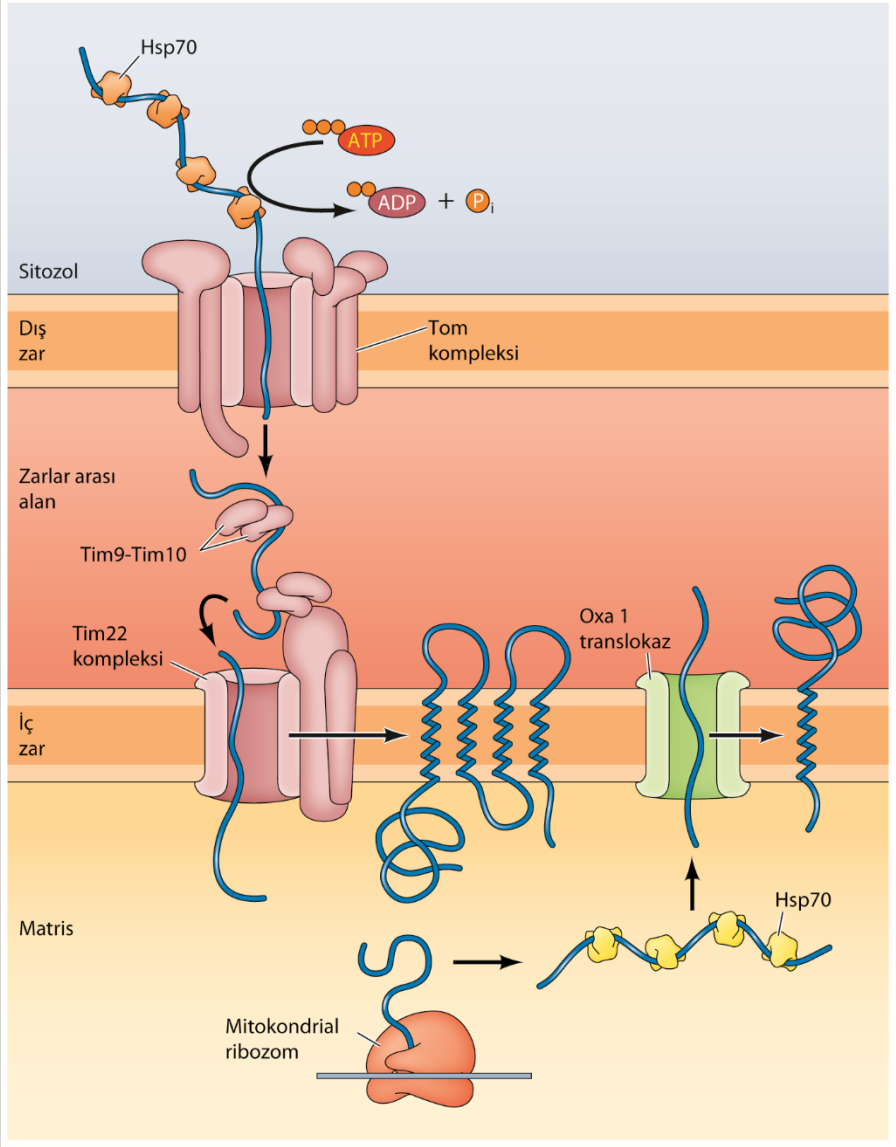
- 15-55 aminoasitten oluşur.
- proteinlerin matrikse alınmasını düzenler ve aynı zamanda bazı proteinleri iç zara yönlendirir.

Öncül Dizilere Sahip Proteinlerin Mitokondriye Alınması



- ✓ Amino ucunda pozitif yüklü amino asitler içeren öncül diziler mitokondri yüzeyinde bulunan ve dış zardaki translokasyonu düzenleyen bir protein kompleksine (Tom kompleksine) tutunur.
- ✓ Tom kompleksinden geçişi takiben öncül diziler iç zardaki Tim23 kompleksine bağlanır. Mitokondriyal matriks proteinleri Tim23 aracılığıyla iç zardan karşıya geçer. Bir transmembran sekansa sahip proteinler ise Tim23 kanalından yatay olarak geçer ve iç zar içine yerleşir.
- ✓ Mitokondri zarından taşınabilmesi için proteinlerin kısmen de olsa katlanmamış olmaları gerekir. Bu nedenle protein alımı moleküler şaperonları da gerektirir. Hsp70 şaperonu proteinleri hem kısmi olarak katlanmamış yapıda tutar hem de Tom kompleksine tanıtırlar. İç zardan geçtikleri sırada da bir başka Hsp70 şaperonu tarafından bağlanır.
- ✓ Öncü diziler mitokondri matriksini işlemleyici peptidaz (MPP) tarafından ayrılır. Polipeptit zinciri katlanmasını kolaylaştıran diğer matriks şaperonları tarafından bağlanır.

Mitokondri İç Zarına Protein Hedeflenmesi



- ✓ İç zardaki proteinlerin çoğu N-ucu öncül dizileri olmayan çoklu transmembran proteinleridir. Bu proteinler iç sinyal dizilerine sahiptir.
- ✓ Dış zarı Tom kompleksi aracılığıyla geçerler ve bu proteinler zarlar arası boşlukta bulunan hareketli Tim9- Tim10 şaperonları aracılığı ile bağlanırlar. Sonrasında iç zarda Tim22 kompleksine aktarılırlar.
- ✓ İç membran diziler translokasyonu durdurur ve protein iç zara yatay olarak aktarılır.

Bazı iç zar proteinleri mitokondri genomu tarafından kodlanır. Matriksteki mitokondri ribozomları üzerinde gerçekleşir. Okza 1 translokaz tarafından iç zara hedeflenir.

Proteinlerin Dış Zara ve Zarlar Arası Boşluğa Yönlendirilmesi

Proteinler Tom kompleksi ile içeri alınırlar.
(Birçok dış zar proteini β-fıçı proteinidir.)

↓

Gezici Tim9-Tim10 şaperonları tarafından tanınır

↓

Dış zara eklenmelerine aracılık eden SAM kompleksine taşınır.

↓

Dış zar içine yerleştirilirler

α-sarmal transmembran bölgelerine sahip bazı dış zar proteinleri Mim1 dış zar proteini aracılığıyla farklı yolak üzerinden zara dahil olurlar.

↓

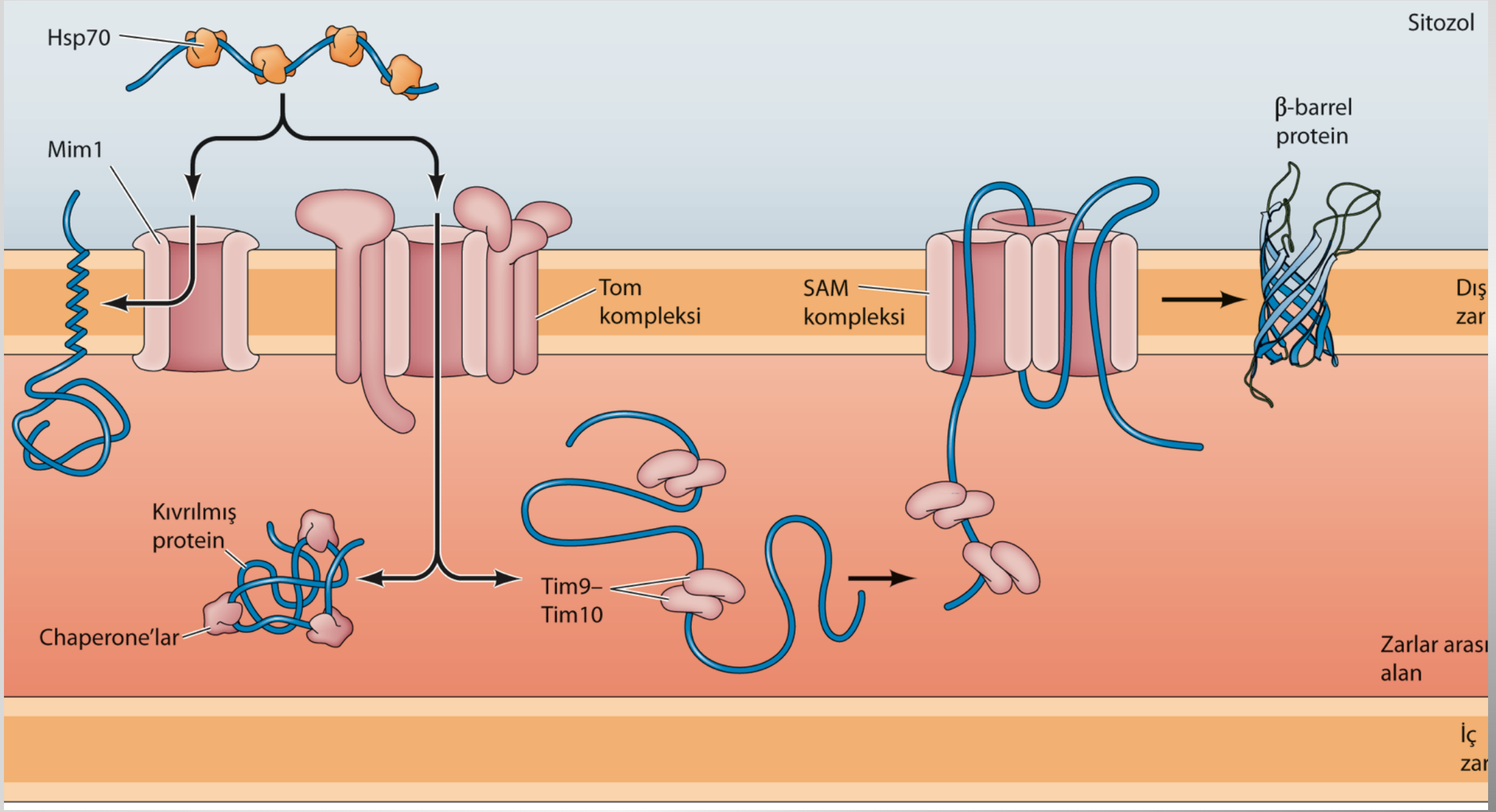
Tom Kompleksinden içeri alınırlar

↓

Belirli şaperonlar tarafından tanınırlar

↓

Zarlar arası boşluğa yönlendirilir.

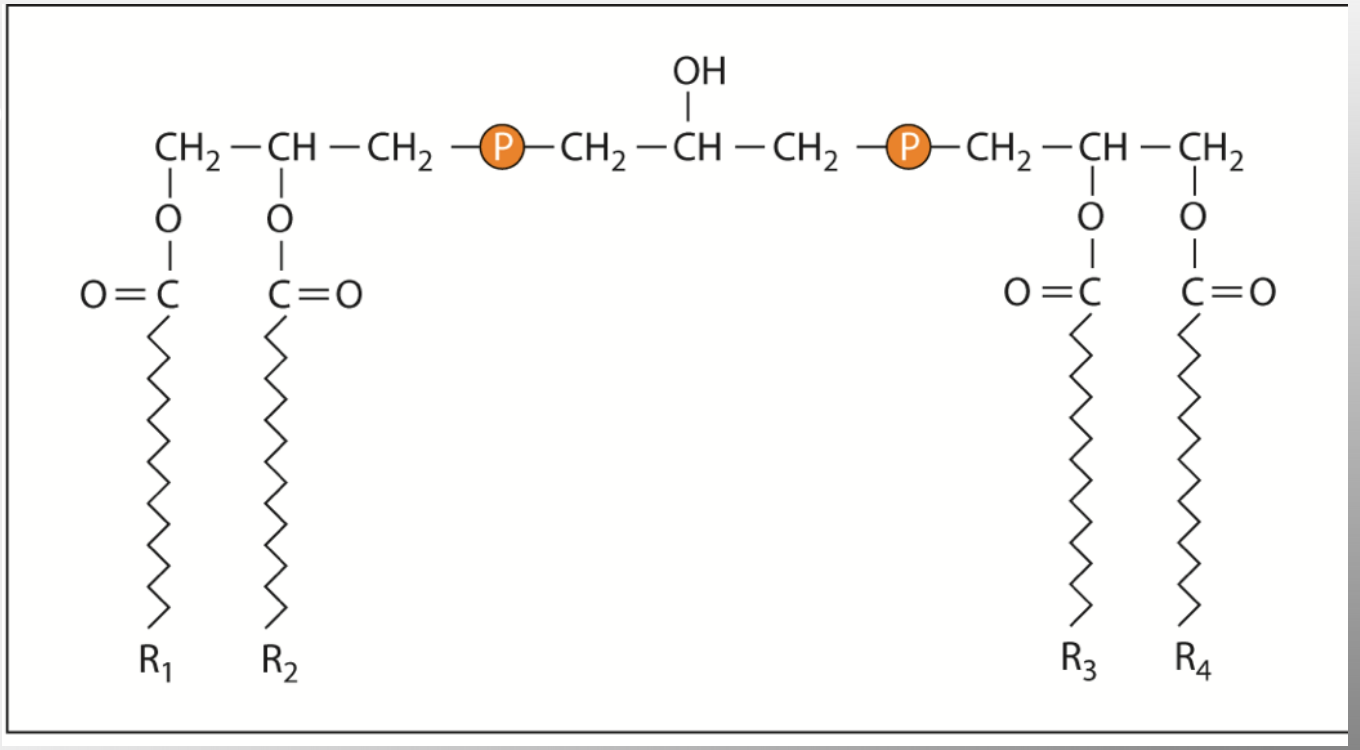

Sitozol
Hsp70
Mim1
β-barrel
protein
Tom
kompleksi
SAM
kompleksi
Dış
zar
Kıvrılmış
protein
Chaperone'lar
Tim9–
Tim10
Zarlar arası
alan
İç
zar

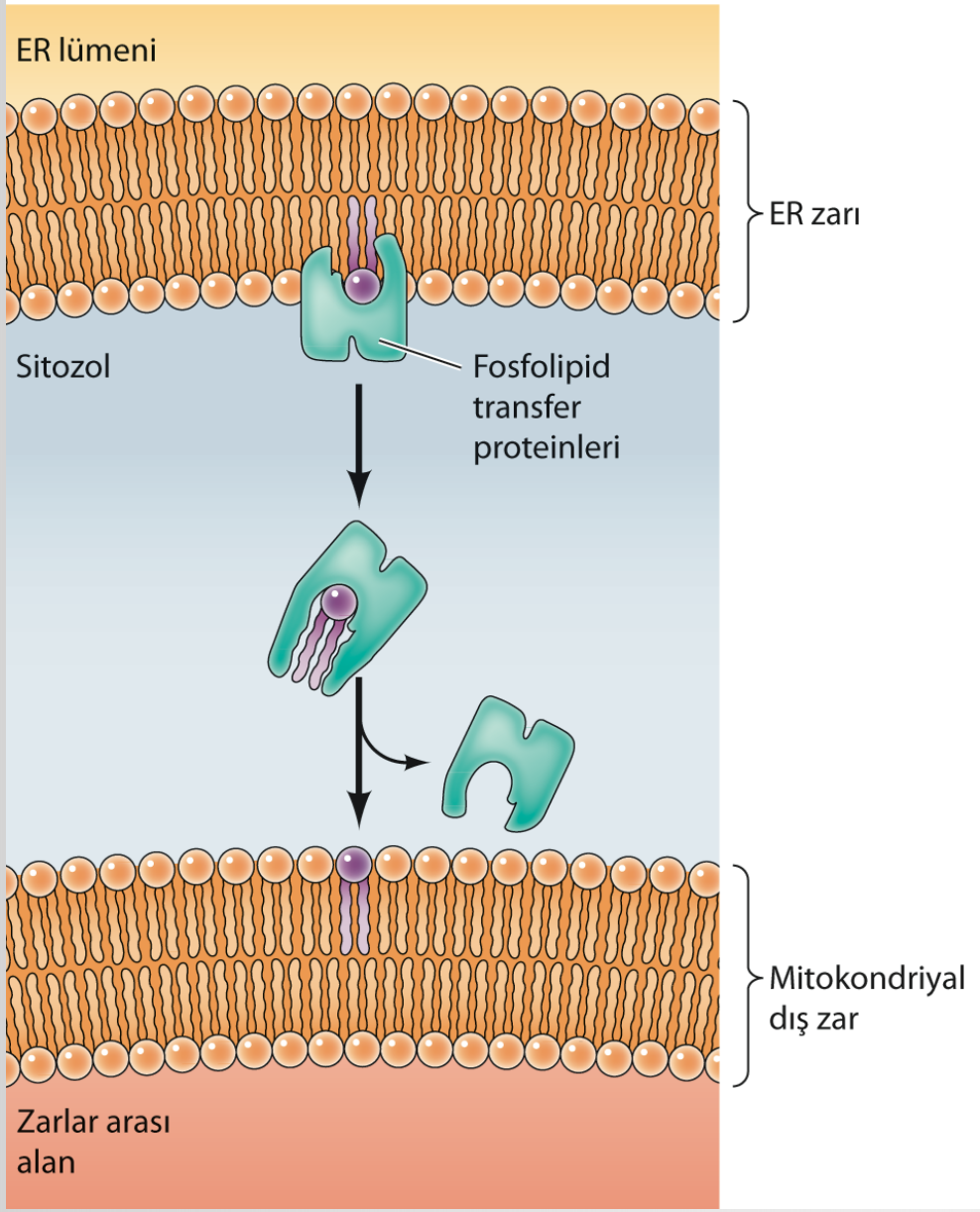
Mitokondrinin Lipidleri

- ❖ Mitokondrinin zarlarındaki lipidlerin çoğu sitozolden getirilir.
- ❖ Hayvan hücrelerinde sfingolipidler, kolesterol, fosfatidilkolin, fosfatidilinozitol ve fosfotidilserin ER'de sentezlenir ve mitokondriye taşınırlar.
- ❖ Mitokondri sonra fosfatidilserinden fosfatidiletonolamin sentezler.

Kardiyolipinin sentezini de katalizler

- ➢ Dört yağ asidi zinciri içeren nadir bir fosfolipid
- ➢ Bu fosfolipid zar boyunca proton akışını bir miktar kısıtlayarak oksidatif fosforilasyonun etkinliğini arttırır.
- ➢ Mitokondrinin iç zarında yerleşiktir.





Fosfolipid transfer proteinleri

(ER membranından fosfolipid moleküllerini seçip çıkardığı düşünülmektedir)

Sitozoldeki aköz ortama geçer

(Lipidler proteinin hidrofobik bağlanma bölgesine gömülü olarak geçer)

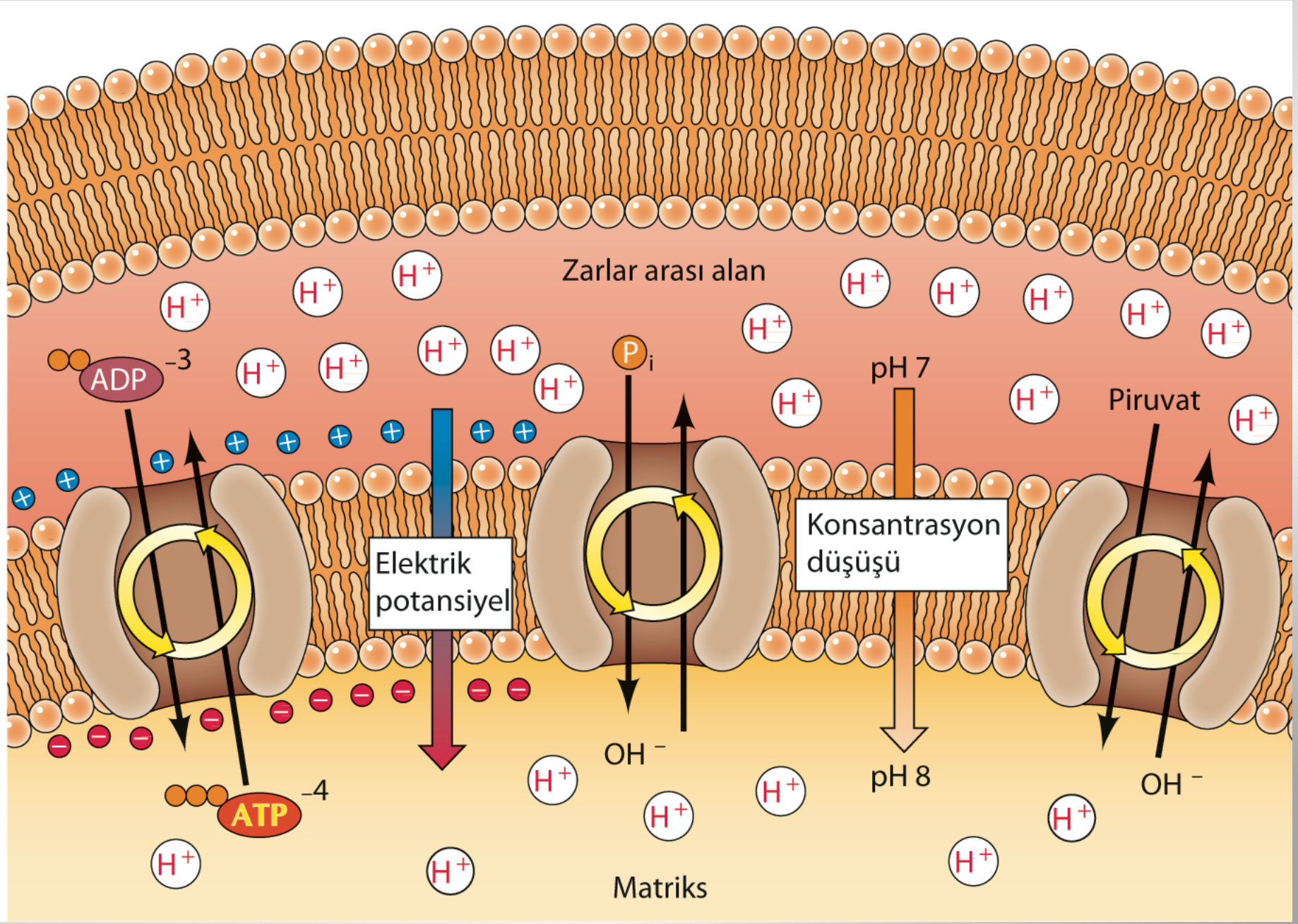
Mitokondri zarına ulaşır ve burada serbest kalır

Metabolitlerin İç Membran Boyunca Taşınması

- Küçük moleküller mitokondrinin dış zarından serbest şekilde geçerken iç zarından geçebilmeleri için zardaki proteinlerin çoğu taşıyıcı olarak görev yapar.
- Küçük moleküllerin içeri ve dışarı taşınması için gerek duyulan enerji oksidatif fosforilasyon esnasında iç zar üzerinde gerçekleşen proton pompasının oluşturduğu elektrokimyasal gradiyent (hem elektriksel hem de kimyasal komponent içerir) ile sağlanır.
- Örneğin;

ATP'nin sitozole taşınması ve ATP sentezinin devamlılığı için ise ADP ve P_i'nin sitozolden içeriye alınması gerekir. Mitokondri ve sitozol arasındaki bu taşınma iç zar üzerindeki integral zar proteini olan adenin nükleotid taşıyıcısı aracılığı ile gerçekleşir. ATP, ADP'den daha fazla negatif yük taşıdığından bu değişimi elektrokimyasal gradiyentin voltaj komponenti sağlar.

Bunun yanı sıra fosfatın ve pirüvatın taşınmaları da hidroksil iyonlarını dışarıya gönderen bir başka membran taşıma proteini tarafından gerçekleşir. Burada da elektrokimyasal gradiyentin pH bileşeni fosfat ve pirüvatın mitokondriye taşınmasını sağlar.


Zarlar arası alan
ADP
-3
ATP
-4
Elektrik potansiyel
Pi
OH −
pH 7
pH 8
Konsantrasyon düşüşü
Piruvat
OH −
Matriks