

Koroner Arter Hastalığında Mitokondri İşlev Bozukluğunun Genetik Açıdan İncelenmesi: Bölüm 1

Genetic Evaluation of Mitochondria Dysfunction in Coronary Artery Disease: Part 1

ÖZET

Mitokondri, başta oksijenli solunum ile enerji üretimi olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde önemli bir rol oynayan hücre organelidir. Kendi genomuna sahip olmasına rağmen mitokondrinin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerekli olan proteinlerin tamamı mitokondriyal genom tarafından kodlanmamaktadır. Mitokondri sayısının artması, mitokondri ile ilişkili metabolik fonksiyonların yapılabilmesi ve mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) çoğalabilmesi için nükleer genoma ihtiyaç vardır. Hücrelerde mitokondrinin işlev bozukluğu sonucunda, oksidatif metabolizmanın bir ürünü olan reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşması ve oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ile oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stres koşulunda ROT, başta protein, lipid ribonükleik asit (RNA), deoksiribonükleik asit (DNA) ve mtDNA olmak üzere hücresel moleküllere zarar vermektedir. ROT'un neden olduğu moleküler değişimler mitokondri işlev kaybına neden olarak, işlevini yapamayan mitokondri sayısında artışa neden olmaktadır. Böylece mitokondrinin işlev kaybı ile oksidatif metabolizmasındaki kusurlar ROT oluşumunu artırarak mtDNA'da mutasyonların artmasına neden olmaktadır. Bu sonuçlar mitokondri biyogenezini de etkileyerek fonksiyonel mitokondri sayısının azalması sonucunda multifaktöriyel hastalıkların oluşumunu hızlandırmaktadır. Bunun yanı sıra, epigenetik düzenleyicilerden biri olan mikroRNA'lar (miRNA) mitokondriyal fonksiyonları düzenleyen nükleer ve mitokondriyal genleri düzenlemektedir. ROT ile mutasyona uğramış mtDNA, ifade düzeyi değişen nükleer genom düzenleyicileri ve miRNA'lar mitokondri işlev bozukluğu ile yaşlanma ve koroner arter hastalığının da (KAH) içinde bulunduğu çeşitli hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. KAH patogenezinde mitokondri fonksiyonu ile ilişkili genetik ve epigenetik değişimlerin araştırılması üzerine yapılan çalışmalar, mitokondrinin KAH'ta terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, ateroskleroz, mitokondri işlev bozukluğu, gen, mikroRNA

ABSTRACT

Mitochondria are cell organelles that play an important role in various cellular processes, especially in aerobic respiration and energy production. Although it has its own genome, the mitochondrial genome does not encode all of the proteins necessary for the mitochondria to function. Nuclear genome is needed for increased mitochondrial number, metabolic activities associated with mitochondria, and replication of mitochondrial deoxyribonucleic acid. As a result of mitochondria dysfunction in cells, oxidative stress occurs with the formation of reactive oxygen species, a product of oxidative metabolism, and the oxidant/antioxidant imbalance. Reactive oxygen species damage cellular molecules such as proteins, ribonucleic acid, deoxyribonucleic acid, and mitochondrial deoxyribonucleic acid under the conditions of oxidative stress. Molecular changes as a result of the reactive oxygen species cause the loss of mitochondria function, resulting in an increased number of dysfunctional mitochondria. Thus, the loss of function of mitochondria and defects in oxidative metabolism increase the formation of reactive oxygen species and cause an increase in mutations in mitochondrial deoxyribonucleic acid. These results also affect mitochondrial biogenesis and accelerate the formation of multifactorial diseases as a result of the decrease in the number of functional mitochondria. In addition, micro-ribonucleic acids, one of the epigenetic regulators, regulate nuclear and mitochondrial genes that control mitochondrial functions. Mitochondrial deoxyribonucleic acid mutated with reactive oxygen species, altered nuclear genome regulators and micro-ribonucleic acids, have been associated with various diseases mediated by mitochondrial dysfunction, including aging and coronary artery disease.

Keywords: Coronary artery disease, atherosclerosis, mitochondrial dysfunction, gene, microRNA

REVIEW DERLEME

Nazlı Doğan¹ 

Neslihan Çoban² 

¹Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul, Türkiye

²Istanbul University, Institute of Health Sciences, Istanbul, Türkiye

Corresponding author:

Neslihan Çoban
✉ neslic@istanbul.edu.tr

Received: October 17, 2022

Accepted: November 21, 2022

Cite this article as: Doğan N, Çoban N. Mitokondriyal disfonksiyonun koroner arter hastalığında genetik açıdan incelenmesi. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2023;51(2):135-145.

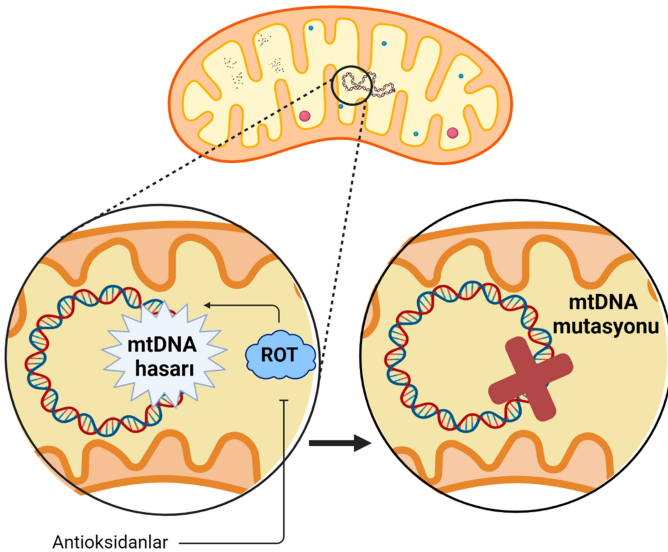
DOI:10.5543/tkda.2022.39448



Available online at archivestsc.com.
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Ateroskleroz, arteriyel damar lümeninde lipit birikimi ile karakterize inflamatuvar bir süreç olarak koroner arter hastalığının (KAH) altında yatan temel nedendir.¹ Yaşa bağlı ilerleyen KAH patogenezinde sigara, diyet, egzersiz gibi çevresel risk faktörlerinin yanında diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon gibi metabolik risk faktörleri ve genetik faktörler etki etmektedir.² KAH patogenezinde yer alan çevresel risk faktörleri, ateroskleroz sürecinde artan oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres, artan reaktif oksijen türleri (ROT) üretimine karşı antioksidan savunma sisteminin azalması ile oksidan ve antioksidan dengesinin bozulması sonucu artan oksidan yönünde bir dengesizliktir. ROT, aterosklerozun önemli bir adımı olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunda, inflamasyonda, KAH ile ilişkili hücre ölüm mekanizmalarında ve vasküler değişikliklerde önemli bir etkidir. Değinilen bu etkilerin yanında ROT, aterosklerotik plak gelişiminin farklı aşamalarına katkıda bulunan biyolojik yaşlanma ile ilişkili hücre yaşlanmasını tetikleyen bir faktör olarak hücre içi organellerin fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.³ ROT'un etkilediği organellerden biri de, hücre içi enerji üretiminin büyük bir bölümünü sağlayan mitokondridir.⁴

ROT, mitokondrinin morfolojisi ve fonksiyonu ile ilişkili nükleer DNA (nDNA) genlerinin ifade düzeyini değiştirerek ve mitokondriyal DNA'da (mtDNA) hasara yol açarak mitokondrinin işlevlerini kaybetmesine neden olur (Şekil 1). Mitokondride işlev kaybı ise oksidatif fosforilasyonun fonksiyon bozukluğuna neden olarak mitokondriyal ROT (mtROT) üretimini artırmaktadır. Mitokondride oksijenli solunumun bir adımı olan elektron taşıma zinciri (ETZ) mtROT üretiminin ana bölgesidir. ETZ'ye yakınlığı nedeniyle mtDNA, ROT kaynaklı hasara karşı duyarlıdır. MtROT nükleotid bazlarını oksitleyerek ve tek sarmal kopmaları (TSK) veya çift sarmal kopmaları (ÇSK)'na neden olarak mtDNA hasarı ve mitokondri işlev bozukluğuna yol açar.⁵ Ek olarak ROT, epigenetik değişimlerle de mitokondriyal işlevlerin bozulmasına neden olur. Epigenetik, DNA dizisindeki değişime neden olmaksızın gen ifade düzeyini ve genomik fonksiyonları değiştiren dinamik bir özellik



Şekil 1. Oksidatif stres koşulunda artan ROT seviyeleri mtDNA üzerinde hasara neden olarak, mtDNA'da mutasyonlara neden olmaktadır.

olarak tanımlanmaktadır. Histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve kodlamayan RNA ile gen susturmayı içeren epigenetik modifikasyonlar ateroskleroz sürecinde önemlidirler. Bu modifikasyonlardan biri de küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfı olan mikroRNA (miRNA)'lardır. MiRNA'lar KAH patogenezinde endotelial fenotipi ve mitokondri fonksiyonunu düzenler. MiRNA'ların KAH patogenezi ile ilişkili mitokondriyal işlev bozukluğunda rol oynadığı gösterilmiştir.⁶

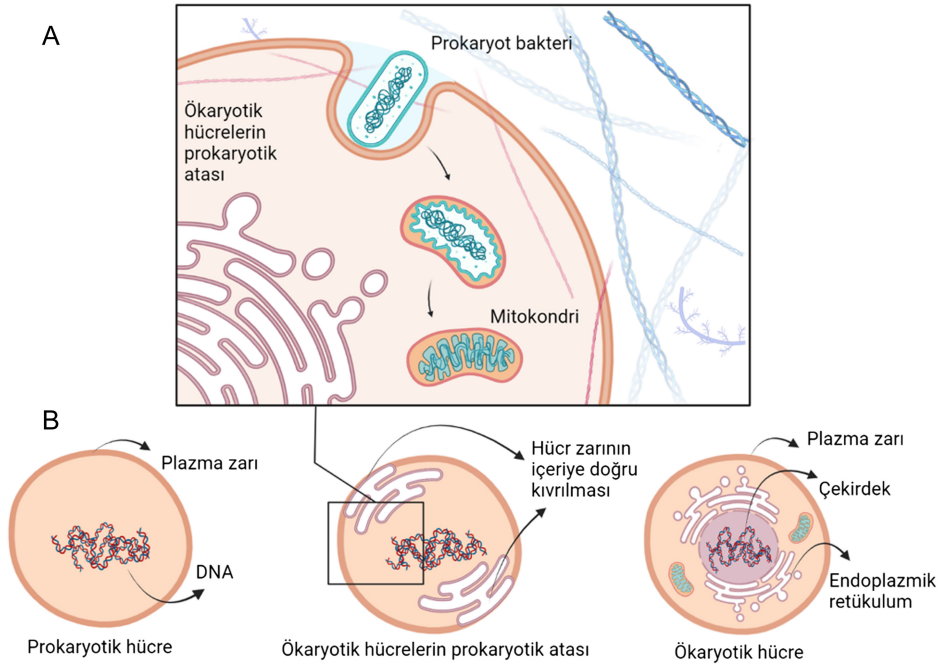
Bu derlemede KAH patogenezinde ROT ile ilişkilendirilmiş mtDNA mutasyonlarının ve miRNA'ların incelendiği çalışmalar sunulmaktadır; ROT'un oluşturduğu mitokondri işlev bozukluğunun üzerinde durulması amaçlanmıştır.

Mitokondri ve Mitokondri Genomu

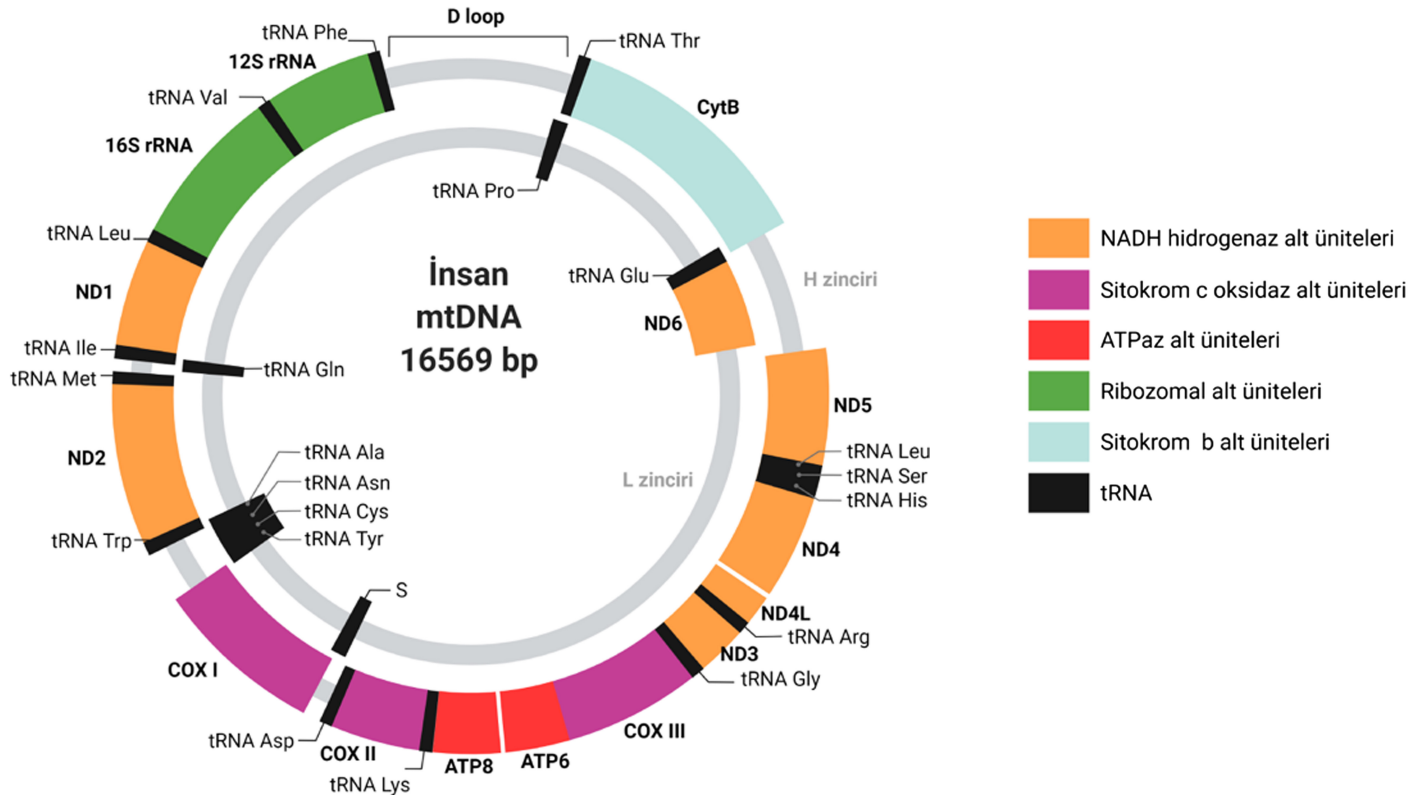
Mitokondri, ökaryotik hücrelerde başlıca işlevi enerji üretimi olan ve aynı zamanda serbest radikal üretimi, Ca²⁺ dengesi, hücre ölümü gibi süreçleri yöneten çift zarlı bir sitoplazmik organeldir. Mitokondrinin, hücrelerin metabolik düzenlenmesinin yanında, hücreler ve dokular arasındaki iletişimi etkilemesi ile de organizmanın fizyolojisi üzerindeki rolünün önemli olduğu belirlenmiştir.⁷

Diğer hücre içi organellerden farklı olarak mitokondri, kendini kopyalayabilen dairesel bir genoma (mtDNA) sahiptir.⁸ 1966 yılında kabul görmüş endosimbiyotik teori, mitokondrinin bir zamanlar serbest yaşayan prokaryotik bir bakteri olduğunu ve ilkel ökaryotik hücre ile simbiyotik ilişki içerisinde bulunarak zaman içerisinde ökaryotik hücrenin bir organeline dönüştüğünü ifade etmektedir.⁹ Mitokondrinin, matriksinde bakteri DNA'sına benzer DNA'ya sahip olması endosimbiyotik teoriyi desteklemektedir (Şekil 2)¹⁰. İnsan mtDNA'sı 16,569 baz çifti (bc) uzunluğunda çift sarmallı, dairesel bir moleküldür. MtDNA çift sarmal yapısı, yoğunluklarına göre ağır (H) ve hafif (L) zincir olarak tanımlanmış iki dairesel zincirden oluşmaktadır. MtDNA'dan kodlanan toplam 37 genden 13'ü elektron taşıma sistemi (ETS) ve oksidatif fosforilasyon için gerekli proteinleri kodlamaktadır. Bu genomdaki diğer 24 gen, mitokondriyal taşıyıcı RNA (tRNA) (22 gen) ve ribozomal RNA (rRNA)'yı (2 gen) kodlamaktadır (Şekil 3).¹¹ Mitokondri genlerinde intronlar ve bir düzenleyici bölge dışında intergenik diziler bulunmamaktadır. Kendi genomuna sahip olmasına rağmen, mitokondrinin ribozomal proteinleri organel dışında sentezlenmektedir. Bununla birlikte, oksidatif fosforilasyon başta olmak üzere mitokondride bulunan katabolik yolların enzimleri mtDNA ve nDNA tarafından kodlanır (Şekil 4). Mitokondri hedefli nDNA kodlu polipeptidler, sitozolik ribozomlar üzerinde sentezlendikten sonra mitokondriye aktarılarak fonksiyonlarını yerine getirirler.¹²

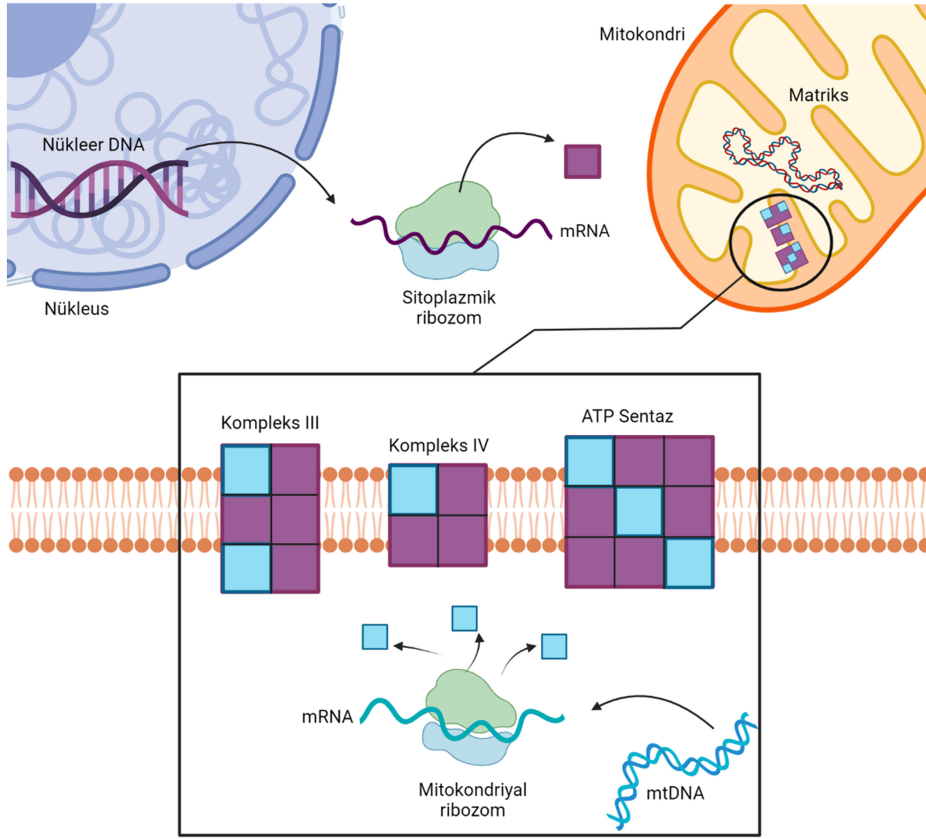
Memelilerde mtDNA, sadece maternal kalıtım yolu ile anneden cinsiyet farkı gözetmeksizin tüm çocuklara geçmektedir. Memeli hücrelerinde hücrenin türüne ve hücrenin enerji talebine göre hücre başına yüzlerce veya binlerce mtDNA kopyası bulunabilmektedir. Hücre bölünmesi sırasında ana hücrede bulunan mitokondri yavru hücrelere rastgele olarak dağılmaktadır. Mitokondri mutasyonunun olmadığı normal koşullarda tüm mtDNA'lar aynı olmakta ve bu durum **homoplazmi** olarak adlandırılmaktadır. Mutasyona uğramış mtDNA kopyaları ile normal mtDNA kopyalarının birlikte bulunduğu, iki ya da daha fazla mtDNA genotipinin hücrede taşınması durumuna **heteroplazmi** denilmektedir.¹³



Şekil 2. Endosimbiyotik teori, bir prokaryot (bakteri) ile bir ilkel ökaryotun simbiyotik yaşamı sonucunda prokaryotik bakterinin zamanla ökaryotik hücrenin organeline dönüşümü: Mitokondrinin evrimsel geçmişini açıklayan endosimbiyotik teori, mitokondrinin önceden serbest yaşayan bir prokaryotik bakteri olduğunu ve bu prokaryotik bakterinin ilkel ökaryotik hücre ile simbiyotik ilişki içerisinde bulunarak zaman içerisinde bu küçük prokaryotik ökaryotik hücrenin organeline dönüşümünü ifade etmektedir. Büyük olan bakterinin küçük olan diğer bakteriyi endositoz yolu ile alması sonucunda sindirememesi ve iki hücrenin kaynaşması, iki bakteri için de avantaj sağlamıştır. Küçük olan bakteri büyük bakterinin hücre içi bazı görevlerini yerine getirmesi ve büyük bakterinin de küçük bakterinin ihtiyacı olan materyale kolay ulaşmasını sağlaması aralarındaki simbiyotik ilişkiyi açıklamaktadır.



Şekil 3. Mitokondri Genomu. MtDNA sirküler yapıdadır ve bir hücrede bağımsız çoğalan birden fazla kopya sayısı bulunmaktadır. Mitokondriyal (D-loop) bölgesi H zincirinin çoğalmasını yürütmektedir.



Şekil 4 . Mitokondride bulunan proteinler ve enzimler mtDNA'da kodlanmaktadır. Bununla birlikte bu protein ve enzimlerin önemli bir kısmı nükleusta kodlanmaktadır. Nükleustan kodlanan mRNA'lar sitozolde sentezlendikten sonra mitokondriyal protein oluşturmak amaçlı mitokondriye transloke edilmektedir.

Hücrelerde mitokondrinin içeriğindeki mtDNA kopya sayısı (mtDNA-KS)'nin artması, mtDNA'nın çoğalması ile sağlanmaktadır. MtDNA, replikasyon (mtDNA çoğalma) enzimleri ile birlikte çalışan mtDNA polimeraz γ (poly) tarafından kopyalanmaktadır ve onarılmaktadır. Poly enzimine ek olarak mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (Tfam) mtDNA çoğalmasında önemli role sahiptir (Tablo 1). Tfam ve DNA Poly'yı kodlayan TFAM ve POLG genleri, mitokondriyal metabolizma ile ilişkili önemli nükleer genlerdir. Primaz tarafından sentezlenen bir RNA primerinin uzatılmasıyla Poly DNA sentezine başlamaktadır. MtDNA'nın yapısal olarak farklı H ve L zincirlerinin her biri kendi başına çoğalmaktadır. D-döngüsü bölgesi mtDNA'nın kodlamayan bölgesidir ve H zincirinin çoğalmasını kontrol etmektedir.¹²

MtDNA çoğalması ile artan mtDNA-KS'nin yanında mitokondri morfolojisini ve işlevsel mitokondri sayısını kontrol altında tutan mitokondri biyogenezi (MB), hasarlı içeriğin düzenlenmesi amaçlı birbirine bağlı mitokondri ağları oluşturan füzyon ile yeni mitokondriyi oluşturma ve işlevselliğini yitirmiş mitokondrinin temizlenmesini sağlayan mitokondriyal otofajiyi (mitofaji) kapsayan fisyon döngülerini içerir. Tüm bu mitokondri ilişkili süreçler, mitokondriyal genom ve mitokondriyal genomu düzenleyen nükleer transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilmektedir. Nükleer solunum faktörleri (NRF1/2) ve peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α) MB'yi düzenleyen nDNA kodlu transkripsiyon faktörleridir. Translasyon sonrası seviyede, PGC-1 α aktivitesi; protein kinaz B (Akt), AMP

ile aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK), Sirtuin 1/3 (SIRT1/3) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK p38) dahil olmak üzere bazı sinyal yolları tarafından fosforilasyon veya deasetilasyon yoluyla düzenlenmektedir. PGC-1 α , mtDNA promotörlerinde NRF-1 ve NRF-2 ile etkileşime girerek mtDNA genlerinin transkripsiyon hızını artıran nDNA kodlu mitokondriyal Tfam'ın ifade düzeyini düzenlemektedir (Tablo 1). Böylece PGC-1 α mtDNA'nın çoğalmasının, transkripsiyonunun ve translasyonunun başlamasını sağlamaktadır. MB faktörleri olan NRF-1 ve Tfam'ın artan protein düzeyleri aynı zamanda mtDNA'yı tamir etmektedir.¹⁴

Koroner Arter Hastalığında Mitokondri İşlev Bozukluğu

Diyet modifikasyonu, uyku düzeni ve egzersizi içeren fiziksel koşullar ile hava kirliliği, radyasyon, sigara, ultraviyole (UV) ışınları, patolojik ajanlara maruziyet ve toksik kimyasallar gibi çevresel stres koşullarında önemli ölçüde artan ROT oksidatif strese neden olmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Oksidatif stres koşulunda mitokondride ATP üretimi sırasında mitokondriyal iç zarın akışkanlığındaki değişiklikler sonucunda mtROT düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Buna ek olarak, artan mtROT, mitokondrinin DNA bazlarına hasar vererek mitokondri işlev bozukluğuna ve inflamasyona neden olmaktadır. Mitokondrinin ROT'un ana kaynağı olması nedeni ile oksidatif strese oldukça fazla maruz kalması ve mtROT'un mtDNA üzerinde çeşitli hasarlar oluşturmaya organel morfolojisini değiştirmektedir.¹⁴

Tablo 1. Mitokondriyal Biyogenez ile İlişkili Proteinler ve İşlevleri

Mitokondriyal Biyogenezin Düzenlenmesi	
Nükleer solunum faktörleri (NRF1/2)	Mitokondriyal biyogenezi düzenleme
Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatör-1 α (Pgc-1 α)	Mitokondriyal biyogenezi düzenleme
AMP ile aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK)	Pgc-1 α aktivitesini düzenleyici kinaz
Sirtuin 1/3 (Sirt1/3)	Pgc-1 α aktivitesini düzenleyici protein
Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK p38)	Pgc-1 α aktivitesini düzenleyici kinaz
Mitokondriyal DNA (mtDNA) Çoğalması	
mtDNA polimeraz γ (Poly)	mtDNA replikasyon sonrası hata okuma
TFAM	mtDNA transkripsiyon hızını kontrol etme

Mitokondriyal dinamizmde füzyon ve fisyon, işlevsel mitokondrinin morfolojisinin ve sayısının korunmasını sağlayan birbirine çok yakından ilişkili süreçlerdir. Füzyonda hasarlı mitokondriyal içeriği onarmak için birbirine kaynaşmış mitokondri ağları oluşurken, fisyon ile bu mitokondriyer bölünmektedir. Füzyon sırasında işlevsel mitokondri, işlev bozukluğu olan mitokondri ile birleşerek mutasyon taşıyan mtDNA'nın olumsuz etkilerine karşı tolerans oluşumunu sağlamaktadır. Mitokondri füzyonunun azalması sonucunda mtDNA-KS'nin azalması ile ilişkili patolojik durumlar oluşmaktadır. Füzyonda rol alan mitofusin (Mfn) ve optik atrofi proteini (Opa) genlerindeki delesyonlar ile mtDNA'daki nükleotid kaybı meydana gelmektedir. Bu durum mtDNA-KS azalmasına ve mtDNA'nın mutasyonlarına bağlı mitokondri işlev bozukluğuna neden olarak mitokondriyal enerji üretimi sırasında ROT'un artmasına yol açmaktadır.¹⁸

MtDNA, nDNA'ya göre daha az onarım yeteneğine sahip olması ve histon proteinlerine sahip olmamasından dolayı ROT kaynaklı hasara duyarlıdır. Bunun yanında, mtDNA, mitokondri iç membranında gerçekleşen elektron taşıma zinciri sırasında oluşan ROT noktasına yakın konumda olması ile, ROT kaynaklı hasara daha da duyarlı hale gelmektedir. MtROT, mtDNA'da nokta mutasyonları, delesyonlar ve azalmış mtDNA-KS'nin de dahil olduğu çeşitli hasarlara yol açar.¹⁴ Oksidatif stres ve mtDNA'daki delesyonlar arasında doğrudan bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Adachi ve ark., farelerde doksorubisin kaynaklı kardiyotoksiste çalışmasında antioksidan Koenzim Q10 uygulaması ile mtDNA delesyonunu önleyerek, mtDNA delesyonunun ROT kaynaklı olduğunu gösteren ilk bulguları sağlamışlardır.¹⁹

ROT'un etkisiyle mtDNA'da TSK, ÇSK ve okside bazlar meydana gelmektedir. TFAM, RNA polimeraz, DNA Poly ve Twinkle helikaz enzimleri mitokondride primer nükleotid ilişkili proteinlerdir. Mitokondri metabolizmasında anahtar genler olan TFAM ve DNA Poly genlerinde delesyonlar ve aşırı ifade düzeyleri mitokondri kaynaklı hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.^{14,20} DNA Poly, mtDNA

sentezi ve hata düzeltme işlevlerine sahiptir. ROT, DNA Poly'nin hata düzeltme aktivitesini azaltarak çoğalma hatalarının birikmesine neden olur. 8-hidroksi 2-deoksiganin (8-okso-dG) ROT kaynaklı mtDNA oksidasyon ürünü olması nedeniyle hücrenel hasarın bir belirteci olarak kabul edilmektedir.¹⁴

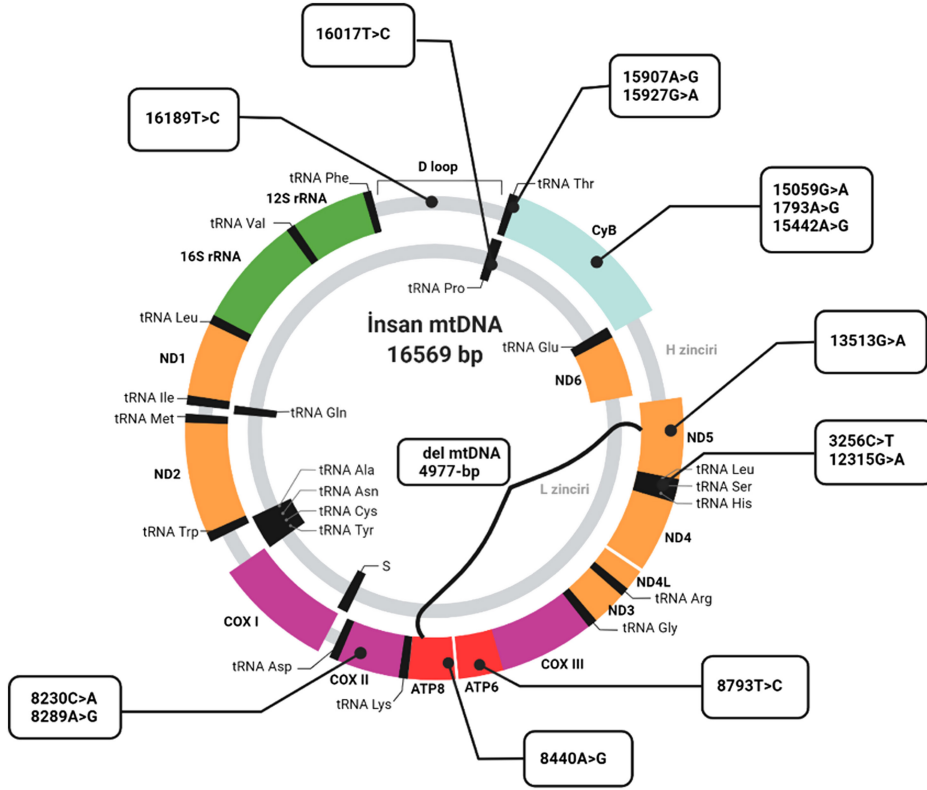
Bunun yanında, ROT'un mtDNA'nın çoğalma işleyişine zarar vermesi ve neden olduğu mtDNA mutasyonlarına ek olarak mtDNA-KS azalmasına da yol açtığı gösterilmiştir. MtDNA-KS, periferik kandan veya diğer dokulardan elde edilmiş DNA örneklerinden ölçülebilmektedir. MtDNA-KS'nin belirlenmesi için kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPZR) yöntemi kullanılarak mitokondriyal genlerin nükleer genomdan ifadesi yapılan genlere oranının hesaplanması gerçekleştirilmektedir. MtDNA-KS hesaplamasında sıklıkla, mitokondriyal NADH ubikinon oksidoredüktaz zincir genleri (*MT-ND1*, *MT-ND4*), mitokondriyal sitokrom B (*MT-CYB*) ve mitokondriyal tRNA lösin 1 (*MT-TL1*) genlerini kapsayan mitokondriyal genler ve nükleer genomdan Beta-2 Mikroglobulin (*B2M*), büyük ribozomal protein (*RPLPO*), beta aktin (*ACTB*) ve Ribonükleaz P RNA Bileşeni H1 (*RPPH1*) genleri kullanılmaktadır. MtDNA-KS'ler qPZR haricinde mikrodizi, tüm genom ve tüm ekzom veri analizlerinden ölçülebilmektedir. Dijital PZR (dPZR), ek bir yöntem olarak mitokondriyal prob sayısı ile nükleer prob sayısını oranlayarak kantitatif olarak mtDNA-KS'yi ölçmektedir.²¹ Oksidatif stres sonucunda azalmış mtDNA-KS mitokondri işlev bozukluğunun bir belirteci olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar ve meta analizlerde, mtDNA-KS'nin kardiyovasküler hastalık prevalansı ve insidansı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Kardiyovasküler Patolojide Mitokondri İşlev Bozukluğu İle İlişkili mtDNA Mutasyonları

Mitokondri işlev bozukluğu sonucu oluşan oksidatif stres artışı, glukoz veya yağ metabolizmasındaki değişimler ve hücre enerji dengesinin bozulması arterlerde ateroskleroza neden olabilmektedir. Aterosklerotik KAH'da ilgili doku örneklerinde mtDNA mutasyonları analiz edilmiştir (Şekil 5).²²

ROT mtDNA'ya hasar vererek mtDNA stabilitesinin bozulmasını hızlandırmaktadır. KAH ile ilgili mitokondriyal genomda yapılan çalışmalar, nükleer genomda yapılan çalışmalara göre çok daha az sayıdadır. KAH ve mitokondriyal gen mutasyonları ile ilgili çalışmalarda sitokrom b, sitokrom c ve tRNA genlerinin KAH patogenezindeki etkileri incelenmiştir.²²⁻²⁵ Matam ve ark., 150 bireyde KAH ile ilişkili olarak sağ atriyal apendiks dokusu ve kan örneklerinde sitokrom c oksidaz alt birim II (*MT-CO2*), tRNA lizin (*MT-TK*), ATP sentaz FO alt birim 8 (*MT-ATP8*) ve *MT-CYB* mitokondriyal genlerindeki somatik mutasyonları incelemiştir. Belirlenen dokuz farklı somatik mutasyondan birinin kodlamayan bölgede, dördünün *MT-TK* geninde, beşinin *MT-CYB* geninde bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada KAH grubunun %85,3'ünde *MT-CO2* ve *MT-TK* genleri arasında "CCCCTCTA" intergenik dizisinin çift tekrarlı bulunduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada rapor edilen bu mutasyonlar KAH'ta kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açan mitokondri işlev bozukluğuna bağlı kardiyomyopatiler ile ilişkilendirilmiştir.²⁴

tRNA lösini kodlayan *MT-TL1* geninde 3256C>T nokta mutasyonunun mitokondriyal solunum zinciri aktivitesini bozabileceği ve bu mutasyonun oksidatif stresi artırarak ateroskleroz oluşumuna



Şekil 5. KAH patogenezinde mtDNA mutasyonları. mtDNA'da gen bölgelerinde ROT ilişkili mutasyonlar KAH patogenezinde katkı sağlamaktadır.

katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.²⁶ Bunun yanında, birkaç çalışmada mtDNA 12315G>A mutasyonunun aterosklerozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sobenin ve ark. mitokondriyal *CYB* genindeki 15059G>A mutasyonunun prevalansının aterosklerotik plakta daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.²²

Avrupa'da 482 KAH'lı bireyde mtDNA'nın D döngüsü bölgesinde bulunan 16189T>C polimorfizmi incelenmiş ve bu polimorfizminin sağlıklı bireylere oranla KAH olgularında daha yüksek frekansta olduğu gözlemlenmiştir.²⁷ Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada da aynı mutasyonun (16189T>C), KAH için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.²⁸

MtDNA 4977-bç delesyonu ilk olarak nöromüsküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.²⁹ Bu delesyon normal mitokondriyal oksidatif fosforilasyon işlevini desteklemek için çok önemli olan *tRNAGly*, *tRNAArg*, *tRNAHis*, *tRNASer(AGY)* ve *tRNALeu(CUN)* olmak üzere beş mitokondriyal tRNA genini, dört Kompleks I alt birimini (*ND3*, *ND4*, *ND4L*, kısmi *ND5*), bir Kompleks IV alt birimini (*COX III*) ve iki Kompleks V alt birimini (*A6*, kısmi *A8*) kodlayan genleri kapsamaktadır.³⁰ Botto ve ark., KAH ve sağlıklı gönüllülerin kan ve aterosklerotik plak örneklerinde insanlarda yaygın mtDNA değişikliği olan 4977 bç delesyonunu (mtDNA 4977) araştırmış ve KAH'larda sağlıklı bireylere göre daha yüksek mtDNA 4977 delesyon insidansı saptamışlardır.²³ Vecoli ve ark. mtDNA'da 4977 delesyonu ve mtDNA-KS azalmasının KAH çalışma grubunda kardiyovasküler risk ile ilişkisini incelemişlerdir.³¹ Yüksek frekansta mtDNA 4977 delesyonu ve düşük mtDNA-KS'nin majör kardiyak patoloji ile önemli derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Vecoli ve ark.'ın 2019 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise, telomer uzunluğu ve

mtDNA delesyonunun KAH'larda majör kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi değerlendirilmiştir. 770 KAH'lı bireye ait periferik kan örneğinde lökosit telomer uzunluğu ve mtDNA delesyonu incelenmiştir. Kısa telomer uzunluğu ve mtDNA 4977 delesyonu KAH'lı hastalarda olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, hastalık riskinin değerlendirilmesinde mtDNA'nın önemini kuvvetle desteklemektedir.³²

Sabatino ve ark.'ın 2013 yılında Hindistan'da yaptığı çalışmada ise KAH hastalarında mtDNA genlerinin somatik genetik varyantlarını incelemek üzere *MT-CO2*, *MT-TK*, *MT-ATP8* ve *MT-CYB* mitokondriyal genlerini kapsayan moleküler tarama yapılmıştır.³³ *MT-NC7* ve *MT-TK* genlerinde beş farklı dizi varyasyonu, tüm hastaların *MT-CO2* ve *MT-TK* genlerinin intergenik bölgesinde dizi tekrarı olarak germ hattı mutasyonları gözlemlenmiştir. Ayrıca, *MT-CYB* geninde dört nükleotid varyasyonu olarak kalp dokusuna özgü somatik mutasyon saptanmıştır.³³

İran'da yapılan bir çalışmada, mitokondriyal kompleks III ve V genleri incelenmiştir. Bu çalışmada, yedi mitokondriyal gen (*MT-COX2*, *MT-tRNA Lys*, *MT-ATP8*, *MT-ATP6*, *MT-CYB*, *MT-tRNA Thr* ve *MT-tRNA*'nın yan bölgeleri) üzerinde PZR ve DNA dizileme analizleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda, KAH ile ilişkili mitokondriyal genlerde 25 nokta mutasyonu (on yanlış anlamlı mutasyon, dokuz eş anlamlı polimorfizm ve tRNA genlerinde altı varyant) bulunmuştur. *MT-COX2*, *MT-ATP8*, *MT-ATP6* ve *MT-CYB* genlerinde on yanlış anlamlı mutasyon, *MT-COX2*, *MT-NC7*, *MT-CYB* ve *MT-TT* genlerinde beş nokta mutasyonu, ayrıca mitokondriyal *tRNA Thr* ve *tRNA Pro* genlerinde altı nokta mutasyonu gözlemlenmiştir.³⁴

mtDNA'da 13513G>A mutasyonu, solunum zinciri kompleksi I'in alt birimini kodlayan *ND5* genini etkileyerek kompleks I'in işlevine müdahale etmekte ve mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Mitrofanov ve ark. KAH hastalarında mtDNA heteroplazmik mutasyonu olan 13513G>A'yı analiz ederek KAH ile pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.^{30,35}

Sobenin ve ark. ateroskleroz ile *MT-TL1* geninde bulunan 3256C>T mutasyonu arasındaki bağlantıyı incelediklerinde anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır.³⁶ Ayrıca, insan beyaz kan hücrelerinde bulunan 3256C>T mutasyonunun heteroplazmik seviyesi ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmiş olup, ateroskleroz, KAH ve miyokart enfarktüsü için genetik yatkınlığın bir belirteci olarak kullanılabilirliği önerilmiştir.³⁰ Ayrıca, tRNA Treonin 15927G>A mutasyonunun mitokondri membran potansiyelinde azalmaya neden olduğu ve KAH patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir.³⁷

MtDNA mutasyonlarının bir kısmının KAH ile ilişkisinin farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda tutarlı olduğu belirtilmektedir. MtDNA mutasyonlarına ek olarak mtDNA-KS'lerin de KAH patogenezinde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Farklı hücre tiplerinde, mitokondri sayısı hücrelerin enerji gerekliliğine göre 100'den 10.000'e kadar farklı oranlarda bulunmakta ve hücre tarafından bu sayı sabit tutulmaktadır. Hücrede bulunan toplam mitokondri sayısını belirlemek zor olduğundan ve işlevsel kapasiteyi tam olarak yansıtmadığından, mtDNA-KS gibi ölçümlere güvenilmektedir. Yapılan çalışmalarda, azalmış mtDNA-KS'ye bağlı olarak mtROT üretimini artırması ile proaterojenik genlerin transaktivasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.³⁸ Bu bilgiler, mtDNA-KS'nin çeşitli hastalıklarda klinik açıdan yararlı bir biyobelirteç olma potansiyelini ortaya koymaktadır.²¹ İtalya'da yapılan bir çalışmada, 515 KAH'lı bireyin periferik kan örneklerinde mtDNA 4977 delesyonu ve mtDNA-KS seviyeleri incelendiğinde, çalışma grubunun %96'sında mtDNA delesyonu değişen aralıkla gözlenmiştir.³¹ Ek olarak, bu çalışmada mtDNA delesyonu ile mtDNA-KS arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunda delesyonu olmayan bireylerin delesyonu olanlara göre daha yüksek kopya sayılarına sahip olduğu görülmüştür.³¹ 21,870 kişilik bir popülasyonun 13,5 yıllık izlemine içeren diğer bir çalışmada dolaşımdaki lökositlerden mtDNA-KS ölçümü ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters orantı olduğu tespit edilmiştir.³⁹ Bu bağlamda, yapılan beş çalışmayı kapsayan ve 8,252 olgu ve 20,904 kontrolün dahil edildiği bir meta-analizde, KAH grubunda kontrol grubuna göre dolaşımda mtDNA-KS'nin daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, bu meta-analizde mtDNA-KS'nin 1 standard sapma (SD) düşüşünde KAH riskinin 1,23 kat arttığı gösterilmiştir.⁴⁰ Çin'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (n=3,064), çalışmada mtDNA-KS ve telomer uzunluğunun KAH için bağımsız risk faktörleri olduğu sonucuna varılmıştır.⁴¹ Bu çalışmaya göre telomer uzunluğunda 1 SD'lik düşüş KAH riskini 1,17 kat anlamlı artırırken, mtDNA-KS için 1 SD'lik düşüş 1,14 kat artırmaktadır.⁴¹ Bu konuda ortaya konulan kanıtlar, KAH, kanser ve yaşlanmayla ilgili bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların karmaşık temellerinde mtDNA'nın rolünü desteklemektedir.

Aterosklerozda mikroRNA'ların Mitokondri İşlevine Etkisi

KAH sürecinde genetik ve çevresel koşullar ile birlikte epigenetik değişimler de etkili olmaktadır. MikroRNA'lar (miRNA) kısa kodlamayan RNA molekülleridir ve KAH'ın da dahil olduğu birçok

fizyo-patolojik süreçte rolü olan epigenetik düzenleyicilerdir. MiRNA'lar nükleer genlerle birlikte mitokondriyal genom üzerinde de etkili olmaktadır. MtDNA tarafından kodlanan sınırlı sayıda mitokondriyal miRNA (mt-mitomiR)'lar, mitokondriyal genleri regüle etmek amaçlı nükleustan mitokondriye yer değiştiren nükleer miRNA (nük-mitomiR)'lar ve mitokondriyal fonksiyonları modüle eden nükleer miRNA (nük-miRNA)'lar mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır ve bu miRNA'lar mitokondriyal miRNA (mitomiR)'lar olarak adlandırılmaktadır.⁴² MitomiR'lerin, mtDNA transkripsiyonundaki rolleri henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, ROT seviyeleri ile ifade düzeyi değişen mitomiR'lerin mitokondriyal işlevi düzenlediği bilinmektedir.

Ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynayan miRNA'lar ROT seviyelerini düzenleyerek mitokondriyal fonksiyonun değişmesinde aktif rol almaktadır. Aterosklerozda ifadesi azaldığı gösterilen miR-15b'nin ROT oluşumunu arttırmada ve mitokondriyal membran potansiyelini azaltmada rol oynadığı bulunmuştur.^{43,44} Hipoksiye yanıt olarak düzenlenen ve KAH'ta yukarı regüle edilen miR-210'nun, demir-kükürt küme iskele homologu (ISCU) ile etkileşime girerek mitokondrideki ROT düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷ Ateroskleroz gelişimini artırdığı gösterilen bir miRNA olan miR-338'in, mtROT oluşumunu arttırdığı ve ATP5G1 proteinini inhibe ederek mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına neden olduğu rapor bildirilmiştir.^{48,49} KAH ile ilişkili olduğu bilinen miR-181 ailesinin bir üyesi olan miR-181c'nin aşırı ifadesinin *mt-COX1* ifadesini azalttığı bilinmektedir ve miR-181c'nin ROT üretimini arttırdığı bulunmuştur.⁵⁰ Genellikle aterosklerozda çalışılan ve inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen miR-155'in ROT oluşumunda rol oynadığı ve mitokondri işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.⁵¹⁻⁵³ MiR-34a, miR-21 ve miR-7 KAH'ta ifadesi değişen, bunlarla birlikte ROT ile bağlantılı olarak mitokondri işlev bozukluğu ile ilişkili patolojilerde incelenmiş miRNA'lar olarak belirtilmiştir.^{47,54-58}

KAH'ta oksidatif stres koşulunda artan ROT seviyeleri ile ifadesi değişen miRNA'lar da mitokondri işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Ateroskleroz şiddeti ile ters ilişkili olan miR-27b'nin fare makrofajlarında ROT seviyesine yanıt olarak azaldığı gösterilmiştir.⁵⁹ Jaekwang ve ark.'nın yaptığı çalışmada miR-27b'nin PINK1 ifadesini düzenleyerek mitofajiyi negatif regüle ettiği saptanmıştır.⁶⁰ KAH patogenezinde bir biyobelirteç olan miR-145'in KAH'lı bireylerin dolaşımında azaldığı bilinmektedir.⁶¹ Artan ROT seviyelerine duyarlı olarak azalan miR-145'in yeni doğan fare kardiyomyosit hücre hattında mitokondriyal apoptotik yolun düzenlenmesinde katkısı olduğu gösterilmiştir.⁶² Ek olarak ROT transkripsiyon faktörleri aracılığıyla miRNA'ların ifadesini düzenlemektedir. Yumurtalık kanseri patolojisi üzerine yapılan bir çalışmada, ROT'un β -katenin yoluyla miR-182 seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir.⁶³ Artan miR-182 seviyelerinin aterosklerozla ilişkili olduğu ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{64,65} ROT ile aktive edilen Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) transkripsiyon faktörü, ateroskleroz ile ilişkili olan miR-9, miR-21, miR-146, ve miR-155 miRNA'larının ifadesini düzenlemektedir.⁶³ NF- κ B ile ilişkili olan bu miRNA'ların mitokondriyal fonksiyonda rol aldığı daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.⁶⁶⁻⁶⁸

Ek olarak, mitokondriyal fonksiyonu değiştiren nükleer mRNA'ların translasyonunu düzenleyebilen çok sayıda miRNA bulunmaktadır. Bu nedenle, mitokondriyal fonksiyon ile yakından ilişkili

olan mitokondriyal genomu, mitokondriyal biyogenezi düzenleyen nükleer genler ve bu nükleer genlerin ifadelerini düzenleyen miRNA'lar arasındaki ilişkiyi anlamak önemlidir. Mitokondrinin temel işlevi olan ATP üretiminde, ADP-ribosilasyon faktörü benzeri 2 (*ARL2*) geni ATP seviyesi üzerinde etkili mRNA olarak görev almaktadır. MiR-15b, miR-16, miR-195 ve miR-424 miRNA'larının aşırı ifadesi *ALR2* translasyonunu baskılayarak ATP seviyelerinin düşmesine yol açmakta ve bu durum mitokondrinin işlevinin bozulmasına neden olmaktadır. MiR-15b, miR-16, miR195, miR-338 ve miR-424'ün ETZ'de önemli rol oynayan birden fazla nükleer geni hedefleyerek ATP üretimini düzenlediği bildirilmiştir.⁴⁷ AMPK, PGC-1 α , PGC-1 β , TFAM, NRF1/2, SIRT1/3 ve MAPK p38 proteinleri mitokondriyal biyogenezin önemli düzenleyicileridir. KAH'ta, bu proteinlerin gen ifadesini değiştiren miRNA'lar mitokondri işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (Tablo 2). PGC-1 β 'nın, mitokondrinin yağ asidi beta oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyonunda düzenleyici rolü bulunmaktadır.⁶⁹ PGC-1 β ifadesini düzenleme yoluyla mitokondriyal fonksiyonun modulatorleri olan miR-378 ve miR-378* 'in yukarı regülasyonu mitokondriyal yağ asidi metabolizması ve oksidatif kapasite üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir.⁷⁰ MiR-126 mitokondriyal biyogenezde düzenleyici rolü olan Akt sinyalini inhibe etmektedir. Aynı zamanda oksidatif stres tarafından indüklenen miR-126, antioksidan enzimlerin ifadesini indükleyerek koruyucu bir fonksiyona da sahiptir.⁷¹ Süperoksit dismutaz (SOD2) ve Forkhead box O3 (FOXO3) oksidatif stresi regüle eden diğer düzenleyici proteinlerdir.¹⁴ Bazı miRNA'lar biyogenez sürecinde önemli etkiye sahip olan bu proteinleri düzenlemektedir (Tablo 2). MiR-335 ve miR-34a aşırı ifadesi ROT seviyelerini kontrol altında tutan SOD2 ve tioredoksin redüktaz 2'yi (TXNRD2) baskılayarak ROT artışına neden olmaktadır.⁷² Ele alınan bu çalışmalar, miRNA'ların KAH patogenezi ve mitokondriyal fonksiyon ile yakından ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç Ve Perspektifler

KAH yaşa bağlı gelişen kardiyovasküler bir hastalıktır ve yaşam süresine bağlı olarak değişen oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Beslenme, sedanter yaşam tarzı, çevresel etkenler gibi KAH risk faktörlerinin etkisi ile serbest radikallerin, detoksifiye etki gösteren antioksidanlara karşı artış göstermesi sonucunda oksidatif stres oluşmaktadır. Biyolojik yaşlanma teorilerinden biri olan oksidatif stres; hücre ve mitokondri başta olmak üzere diğer organelleri de negatif yönde etkileyen moleküler değişimlere neden olmaktadır.

Oksidatif stresin hiperglisemi, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi gibi aterosklerotik risk faktörlerinin de oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. KAH gelişiminde rolü olan oksidatif stresin mitokondriyal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. MtDNA'da zincir kopmaları, nokta mutasyonları, delesyonlar ve mtDNA-KS'nin azalması, mtDNA'da oluşan oksidatif stresin neden olduğu hasarlar kapsamındadır. Genetik hasarlar sonucunda döngüsel olarak mitokondrinin ürettiği mtROT miktarı da artmakta ve bu durum hücrede oluşan oksidatif stresi artırmaktadır.Çeşitli mtDNA mutasyonları ve azalan mtDNA-KS seviyeleri bu derlemede örneklendirildiği şekilde önceki çalışmalarda incelenmiş ve bu çalışmaların sonuçları, mtDNA hasarı ve dolayısıyla mitokondri işlev bozukluğunun KAH ile ilişkili olduğunu desteklemiştir. Ayrıca mitomiR olarak tanımlanan miRNA'ların mitokondri fonksiyonunu düzenlediği ve bu

Tablo 2. Aterosklerozda Mitokondriyal Fonksiyonu Regüle Eden Nükleer Genler ile ilişkili MikroRNA'lar

MikroRNA	mRNA	Mitokondriyal Fonksiyon	Referans
miR-19b-3p miR-221-3p miR-222-3p	<i>PGC-1α</i>	Mitokondriyal Biyogenez	74
miR-29	<i>PGC-1α</i>	Mitokondriyal Biyogenez	75
miR-378a	<i>PGC-1α</i>	Mitokondriyal Biyogenez	76
miR-18a-5p	<i>PGC-1α</i>	Mitokondriyal Biyogenez	77
miR-33	<i>AMPK</i>	Mitokondriyal Biyogenez	78
miR-144	<i>AMPK</i>	Mitokondriyal Biyogenez	79
miR-34a	<i>SIRT1</i>	Mitokondriyal Biyogenez	80
miR-217	<i>SIRT1</i>	Mitokondriyal Biyogenez	81
miR-124	<i>MAPK P38</i>	Mitokondriyal Biyogenez	82
miR-135a-3p	<i>MAPK P38</i>	Mitokondriyal Biyogenez	83
miR-363-3p	<i>MAPK P38</i>	Mitokondriyal Biyogenez	84
miR-19b miR-30c	<i>SIRT3</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	85
miR-195	<i>SIRT3</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	81
miR-21	<i>SOD2</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	86
miR-146	<i>SOD2</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	81
miR-34a	<i>SIRT1/Foxo 3a</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	87
miR-30c	<i>Foxo 3a</i>	Oksidatif Stresin Düzenlenmesi	88

miRNA'ların KAH patogenezindeki mitokondri işlev bozukluğu üzerine etkilerinin gösterilmesi epigenetik düzenleyicilerin önemini vurgulamaktadır.

Mitokondri işlev bozukluğunun hastalık patogenezindeki rolünü anlayabilmek için mitokondri fonksiyonu ile ilişkili belirteçlerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Biyobelirteçler hastalıkların tanısı ve tedavi sürecinin etkisi hakkında bilgi sağlayan moleküler araçlardır. KAH'ın da dahil olduğu çeşitli hastalıklarda farklı tipte oksidatif stres biyobelirteçleri tanımlanmıştır. İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE), okside LDL (ox-LDL), nitrotirozin, 8-hidroksi 2-deoksiganin (8-okso-dG) ve mtDNA-KS; KAH patogenezinde oksidatif stresle ilişkili mitokondriyal işlev bozukluğunun biyobelirteçleridir.⁷³ Mitokondriyal işlevi ele alan moleküler biyoloji ve genetik temelli çalışmaların sunduğu

sonuçlar, mitokondri işlev bozukluğunun KAH gelişiminde önemli bir etken olduğu ve mitokondrinin KAH tedavisinde teröpatik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Tahıl ve sebzelelerde bulunan antioksidanlar; metformin, melatonin, penisilin b, vitamin ve kofaktörleri içeren farmakolojik tedaviler; kalori kısıtlaması ve egzersiz mitokondriyal fonksiyonu iyileştiren terapötik yöntemlerdir.

Organellerin morfolojisi, fonksiyonu ve mitokondri gibi kendi genomuna sahip olan organellerin genomu, hastalıkların patofizyolojisinin incelenmesinde de araştırmacıların ilgisi çeken çalışma konularıdır. Literatürde KAH patogenezinde yer alan genler ve bu genlerin ifadesi, epigenetik düzenleyiciler, organel fonksiyonu ve organel genomu, organel işlev bozukluğuna terapötik yaklaşımlar; in vivo ve in vitro koşullarda, farklı dokularda ve hücrelerde, çeşitli yönlerden ele alınmıştır. Bu çeşitlilikte çalışmalar KAH patogenezinin aydınlatmada değerli bir bilgi birikimine katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda bu konuda daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept – N.D., N.Ç.; Dizayn – N.D., N.Ç.; Literatür Arama – N.D.; Yazan; N.D.; Kritik Değerlendirme – N.Ç.

Teşekkür: Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında tasarladığımız şekillerin biçimlendirilmesinde ve çiziminde katkılarından dolayı Cemre Buse Kırşan ve metnimizde bize farklı bakış açısı sunarak düzeltmelerimize yardımlarından dolayı Aybike Sena Ertuğrul teşekkürlerimizi sunarız.

Figürler, BioRender web tabanlı aracı ile oluşturulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – N.D., N.Ç.; Design – N.D., N.Ç.; Literature Review – N.D.; Writing – N.D.; Critical Review – N.Ç.

Acknowledgments: We would like to thank Cemre Buse Kırşan for her contributions in shaping and drawing the shapes we designed during the execution of this study, and Aybike Sena Ertuğrul for helping us with our corrections by offering us a different perspective in our text.

Figures were created with the BioRender web-based tool.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This study received no funding.

Kaynakça

1. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, et al. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017;816:3–13. [CrossRef]
2. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J.* 2004;148(1):7–15. [CrossRef]
3. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. [CrossRef]

4. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;2012:646354. [CrossRef]
5. Machado-Oliveira G, Ramos C, Marques ARA, Vieira OV. Cell senescence, multiple organelle dysfunction and atherosclerosis. *Cells.* 2020;9(10). [CrossRef]
6. Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol.* 2017;8:600. [CrossRef]
7. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in health and disease. *Cells.* 2019;8(7). [CrossRef]
8. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1066–1077. [CrossRef]
9. Zimorski V, Ku C, Martin WF, Gould SB. Endosymbiotic theory for organelle origins. *Curr Opin Microbiol.* 2014;22:38–48. [CrossRef]
10. Robin ED, Wong R. Mitochondrial DNA molecules and virtual number of mitochondria per cell in mammalian cells. *J Cell Physiol.* 1988;136(3):507–513. [CrossRef]
11. Young MJ, Copeland WC. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;38:52–62. [CrossRef]
12. Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1410(2):103–123. [CrossRef]
13. Stefano GB, Bjenning C, Wang F, Wang N, Kream RM. Mitochondrial heteroplasmy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;982:577–594. [CrossRef]
14. Quan Y, Xin Y, Tian G, Zhou J, Liu X. Mitochondrial ROS-modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9423593. [CrossRef]
15. Andaku DK, D'Almeida V, Carneiro G, Hix S, Tufik S, Togeiro SM. Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2015;16(1):3. [CrossRef]
16. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: oxidative stress and endothelial function. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1496462. [CrossRef]
17. Aseervatham GS, Sivasudha T, Jayadevi R, Arul Ananth D. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans—an overview. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2013;20(7):4356–4369. [CrossRef]
18. Chen H, Vermulst M, Wang YE, et al. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell.* 2010;141(2):280–289. [CrossRef]
19. Wei YH. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(1):53–63. [CrossRef]
20. Filograna R, Mennuni M, Alsina D, Larsson NG. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? *FEBS Lett.* 2021;595(8):976–1002. [CrossRef]
21. Castellani CA, Longchamps RJ, Sun J, Guallar E, Arking DE. Thinking outside the nucleus: mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion.* 2020;53:214–223. [CrossRef]
22. Sobenin IA, Chistiakov DA, Sazonova MA, et al. Association of the level of heteroplasmy of the 15059G>A mutation in the MT-CYB mitochondrial gene with essential hypertension. *World J Cardiol.* 2013;5(5):132–140. [CrossRef]
23. Botto N, Berti S, Manfredi S, et al. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutat Res.* 2005;570(1):81–88. [CrossRef]
24. Matam K, Shaik NA, Aggarwal S, et al. Evidence for the presence of somatic mitochondrial DNA mutations in right atrial appendage tissues of coronary artery disease patients. *Mol Genet Genomics.* 2014;289(4):533–540. [CrossRef]
25. Rossmanith W, Karwan RM. Impairment of tRNA processing by point mutations in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) associated with mitochondrial diseases. *FEBS Lett.* 1998;433(3):269–274. [CrossRef]
26. Chistiakov DA, Sobenin IA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in atherosclerotic complications in diabetes. *World J Cardiol.* 2012;4(5):148–156. [CrossRef]
27. Mueller EE, Eder W, Ebner S, et al. The mitochondrial T16189C polymorphism is associated with coronary artery disease in Middle European populations. *PLoS One.* 2011;6(1):e16455. [CrossRef]

28. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mousa A, et al. The mitochondrial DNA variant 16189T>C is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in Saudi Arabs. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(1):43–47. [\[CrossRef\]](#)
29. Lee HC, Pang CY, Hsu HS, Wei YH. Differential accumulations of 4,977 bp deletion in mitochondrial DNA of various tissues in human ageing. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1226(1):37–43. [\[CrossRef\]](#)
30. Ding Y, Gao BB, Huang JY. The role of mitochondrial DNA mutations in coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(16):8502–8509. [\[CrossRef\]](#)
31. Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, et al. Prognostic value of mitochondrial DNA(4977) deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:91–97. [\[CrossRef\]](#)
32. Vecoli C, Borghini A, Andreassi MG. The molecular biomarkers of vascular aging and atherosclerosis: telomere length and mitochondrial DNA(4977) common deletion. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;784:108309. [\[CrossRef\]](#)
33. Sabatino L, Botto N, Borghini A, Turchi S, Andreassi MG. Development of a new multiplex quantitative real-time PCR assay for the detection of the mtDNA(4977) deletion in coronary artery disease patients: a link with telomere shortening. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(5):299–307. [\[CrossRef\]](#)
34. Heidari MM, Mirfakhradini FS, Tayefi F, Ghorbani S, Khatami M, Hadadzadeh M. Novel point mutations in mitochondrial MT-CO2 gene may be risk factors for coronary artery disease. *Appl Biochem Biotechnol*. 2020;191(3):1326–1339. [\[CrossRef\]](#)
35. Mitrofanov KY, Zhelankin AV, Shiganova GM, et al. Analysis of mitochondrial DNA heteroplasmic mutations A1555G, C3256T, T3336C, C5178A, G12315A, G13513A, G14459A, G14846A and G15059A in CHD patients with the history of myocardial infarction. *Exp Mol Pathol*. 2016;100:87–91.
36. Sobenin IA, Sazonova MA, Ivanova MM, et al. Mutation C3256T of mitochondrial genome in white blood cells: novel genetic marker of atherosclerosis and coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e46573. [\[CrossRef\]](#)
37. Zhou Z, Sun B, Huang S, Jia W, Yu D. The tRNA-associated dysregulation in diabetes mellitus. *Metabolism*. 2019;94:9–17. [\[CrossRef\]](#)
38. Wang L, Zhang Q, Yuan K, Yuan J. mtDNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Dis Markers*. 2021;2021:7157109. [\[CrossRef\]](#)
39. Ashar FN, Zhang Y, Longchamps RJ, et al. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(11):1247–1255. [\[CrossRef\]](#)
40. Yue P, Jing S, Liu L, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206003. [\[CrossRef\]](#)
41. Wang XB, Cui NH, Zhang S, Liu ZJ, Ma JF, Ming L. Leukocyte telomere length, mitochondrial DNA copy number, and coronary artery disease risk and severity: a two-stage case-control study of 3064 Chinese subjects. *Atherosclerosis*. 2019;284:165–172. [\[CrossRef\]](#)
42. Duroux-Richard I, Apparailly F, Khoury M. Mitochondrial microRNAs contribute to macrophage immune functions including differentiation, polarization, and activation. *Front Physiol*. 2021;12:738140. [\[CrossRef\]](#)
43. Zhu Y, Yang T, Duan J, Mu N, Zhang T. MALAT1/miR-15b-5p/MA PK1 mediates endothelial progenitor cells autophagy and affects coronary atherosclerotic heart disease via mTOR signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(4):1089–1109. [\[CrossRef\]](#)
44. Lang A, Grether-Beck S, Singh M, et al. MicroRNA-15b regulates mitochondrial ROS production and the senescence-associated secretory phenotype through sirtuin 4/SIRT4. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(3):484–505. [\[CrossRef\]](#)
45. Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211–217. [\[CrossRef\]](#)
46. Chen Z, Li Y, Zhang H, Huang P, Luthra R. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression. *Oncogene*. 2010;29(30):4362–4368. [\[CrossRef\]](#)
47. Srinivasan H, Das S. Mitochondrial miRNA (MitomiR): a new player in cardiovascular health. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(10):855–861. [\[CrossRef\]](#)
48. Yan S, Chen J, Zhang T, Zhou J, Wang G, Li Y. Micro-RNA-338-3p promotes the development of atherosclerosis by targeting Desmin and promoting proliferation. *Mol Biotechnol*. 2021;63(9):840–848. [\[CrossRef\]](#)
49. Aschrafi A, Kar AN, Natera-Naranjo O, MacGibeny MA, Gioio AE, Kaplan BB. MicroRNA-338 regulates the axonal expression of multiple nuclear-encoded mitochondrial mRNAs encoding subunits of the oxidative phosphorylation machinery. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(23):4017–4027. [\[CrossRef\]](#)
50. Das S, Ferlito M, Kent OA, et al. Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart. *Circ Res*. 2012;110(12):1596–1603. [\[CrossRef\]](#)
51. Yang ZB, Chen WW, Chen HP, Cai SX, Lin JD, Qiu LZ. MiR-155 aggravated septic liver injury by oxidative stress-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction via targeting Nrf-2. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(3):387–394. [\[CrossRef\]](#)
52. Onodera Y, Teramura T, Takehara T, Obora K, Mori T, Fukuda K. miR-155 induces ROS generation through downregulation of anti-oxidation-related genes in mesenchymal stem cells. *Aging Cell*. 2017;16(6):1369–1380. [\[CrossRef\]](#)
53. Zhang E, Wu Y. Dual effects of miR-155 on macrophages at different stages of atherosclerosis: LDL is the key? *Med Hypotheses*. 2014;83(1):74–78. [\[CrossRef\]](#)
54. Thounaojam MC, Jadeja RN, Warren M, et al. MicroRNA-34a (miR-34a) mediates retinal endothelial cell premature senescence through mitochondrial dysfunction and loss of antioxidant activities. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(9):328. [\[CrossRef\]](#)
55. Han H, Qu G, Han C, et al. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32 patient cohort. *Exp Mol Med*. 2015;47(2):e138. [\[CrossRef\]](#)
56. Li H, Zhang X, Wang F, et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation. *Circulation*. 2016;134(10):734–751. [\[CrossRef\]](#)
57. Chaudhuri AD, Choi DC, Kabaria S, Tran A, Junn E. MicroRNA-7 regulates the function of mitochondrial permeability transition pore by targeting VDAC1 expression. *J Biol Chem*. 2016;291(12):6483–6493. [\[CrossRef\]](#)
58. Huang S, Zeng Z, Sun Y, et al. Association study of hsa_circ_0001946, hsa-miR-7-5p and PARP1 in coronary atherosclerotic heart disease. *Int J Cardiol*. 2021;328:1–7. [\[CrossRef\]](#)
59. Thulasigam S, Massilamany C, Gangapla A, et al. miR-27b*, an oxidative stress-responsive microRNA modulates nuclear factor-κB pathway in RAW 264.7 cells. *Mol Cell Biochem*. 2011;352(1–2):181–188. [\[CrossRef\]](#)
60. Kim J, Fiesel FC, Belmonte KC, et al. miR-27a and miR-27b regulate autophagic clearance of damaged mitochondria by targeting PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1). *Mol Neurodegener*. 2016;11(1):55. [\[CrossRef\]](#)
61. Faccini J, Ruidavets J-B, Cordelier P, et al. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7:1.
62. Li R, Yan G, Li Q, et al. MicroRNA-145 protects cardiomyocytes against hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced apoptosis through targeting the mitochondria apoptotic pathway. *PLoS One*. 2012;7(9):e44907. [\[CrossRef\]](#)
63. He J, Jiang BH. Interplay between reactive oxygen species and microRNAs in cancer. *Curr Pharmacol Rep*. 2016;2(2):82–90. [\[CrossRef\]](#)
64. Zhu L, Chen T, Ye W, et al. Circulating miR-182-5p and miR-5187-5p as biomarkers for the diagnosis of unprotected left main coronary artery disease. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):1799–1808. [\[CrossRef\]](#)
65. Liang B, Zhong Y, Wang B, et al. 1,2-dichloroethane induces apoptosis in the cerebral cortexes of NIH Swiss mice through microRNA-182-5p targeting phospholipase D1 via a mitochondria-dependent pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;430:115728. [\[CrossRef\]](#)

66. Liu J, Zuo X, Han J, et al. miR-9-5p inhibits mitochondrial damage and oxidative stress in AD cell models by targeting GSK-3 β . *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020;84(11):2273–2280. [\[CrossRef\]](#)
67. Hong Y, He H, Jiang G, et al. miR-155-5p inhibition rejuvenates aged mesenchymal stem cells and enhances cardioprotection following infarction. *Aging Cell*. 2020;19(4):e13128. [\[CrossRef\]](#)
68. Nasci VL, Chuppa S, Griswold L, Goodreau KA, Dash RK, Kriegel AJ. miR-21-5p regulates mitochondrial respiration and lipid content in H9C2 cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(3):H710–H721. [\[CrossRef\]](#)
69. Shao D, Liu Y, Liu X, et al. PGC-1 beta-regulated mitochondrial biogenesis and function in myotubes is mediated by NRF-1 and ERR alpha. *Mitochondrion*. 2010;10(5):516–527. [\[CrossRef\]](#)
70. Eichner LJ, Perry MC, Dufour CR, et al. miR-378(*) mediates metabolic shift in breast cancer cells via the PGC-1 β /ERR γ transcriptional pathway. *Cell Metab*. 2010;12(4):352–361. [\[CrossRef\]](#)
71. Tomasetti M, Neuzil J, Dong L. MicroRNAs as regulators of mitochondrial function: role in cancer suppression. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(4):1441–1453. [\[CrossRef\]](#)
72. Bai XY, Ma Y, Ding R, Fu B, Shi S, Chen XM. miR-335 and miR-34a Promote renal senescence by suppressing mitochondrial anti-oxidative enzymes. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1252–1261. [\[CrossRef\]](#)
73. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–772. [\[CrossRef\]](#)
74. Xue Y, Wei Z, Ding H, et al. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):671–681. [\[CrossRef\]](#)
75. Caravia XM, Fanjul V, Oliver E, et al. The microRNA-29/PGC1 α regulatory axis is critical for metabolic control of cardiac function. *PLOS Biol*. 2018;16(10):e2006247. [\[CrossRef\]](#)
76. Chong H, Wei Z, Na M, et al. The PGC-1 α /NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;297:136–145. [\[CrossRef\]](#)
77. Wang G, Yang Y, Ma H, et al. LncRNA FENRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells via miR-18a-5p/PGC-1 α signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:622665. [\[CrossRef\]](#)
78. Ouimet M, Ediriweera HN, Gundra UM, et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4334–4348. [\[CrossRef\]](#)
79. Tao L, Huang X, Xu M, Yang L, Hua F. MiR-144 protects the heart from hyperglycemia-induced injury by regulating mitochondrial biogenesis and cardiomyocyte apoptosis. *FASEBJ*. 2020;34(2):2173–2197. [\[CrossRef\]](#)
80. Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(10):2290–2307. [\[CrossRef\]](#)
81. Zhang L, Chen J, He Q, Chao Z, Li X, Chen M. MicroRNA-217 is involved in the progression of atherosclerosis through regulating inflammatory responses by targeting sirtuin 1. *Mol Med Rep*. 2019;20(4):3182–3190. [\[CrossRef\]](#)
82. Liang X, Wang L, Wang M, et al. MicroRNA-124 inhibits macrophage cell apoptosis via targeting p38/MAPK signaling pathway in atherosclerosis development. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13005–13022. [\[CrossRef\]](#)
83. Icli B, Wu W, Ozdemir D, et al. MicroRNA-135a-3p regulates angiogenesis and tissue repair by targeting p38 signaling in endothelial cells. *FASEBJ*. 2019;33(4):5599–5614. [\[CrossRef\]](#)
84. Zhou T, Li S, Yang L, Xiang D. microRNA-363-3p reduces endothelial cell inflammatory responses in coronary heart disease via inactivation of the NOX4-dependent p38 MAPK axis. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(8):11061–11082. [\[CrossRef\]](#)
85. Katta S, Karnewar S, Panuganti D, Jerald MK, Sastry BKS, Kotamraju S. Mitochondria-targeted esculetin inhibits PAI-1 levels by modulating STAT3 activation and miR-19b via SIRT3: role in acute coronary artery syndrome. *J Cell Physiol*. 2018;233(1):214–225. [\[CrossRef\]](#)
86. Hulsmans M, De Keyser D, Holvoet P. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis. *FASEBJ*. 2011;25(8):2515–2527. [\[CrossRef\]](#)
87. Zhong X, Li P, Li J, He R, Cheng G, Li Y. Downregulation of microRNA-34a inhibits oxidized lowdensity lipoprotein-induced apoptosis and oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2018;42(2):1134–1144. [\[CrossRef\]](#)
88. Shoeibi S. Diagnostic and theranostic microRNAs in the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(1):e13353. [\[CrossRef\]](#)