

Mitokondriyal Disfonksiyonun Koroner Arter Hastalığı Üzerine Etkisi - Bölüm II

Effect of Mitochondrial Dysfunction on Coronary Artery Disease - Part 2

ÖZET

Koroner arter hastalığının (KAH), temel nedeni olan aterosklerozun patogenezinde moleküler süreçlere ek olarak moleküler süreçler sonucunda işlevleri değişen organeller de yer almaktadır. Yakın zamanda mitokondri organelinin KAH patogenezindeki rolü araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Mitokondri; oksijenli solunum, enerji üretimi ve hücre metabolizmasında düzenleyici rolü olan, kendi genomuna sahip bir hücre organelidir. Hücrelerde mitokondri sayısı dinamik olarak değişmekte, işlevlerine ve enerji ihtiyacına göre her dokuda ve her hücrede farklı sayıda bulunmaktadır. Oksidatif stres mitokondriyal genomda ve mitokondriyal biyogenezde değişikliğe yol açarak mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olur. Kardiyovasküler sistemde disfonksiyonel mitokondri popülasyonu KAH süreciyle ve hücre ölüm mekanizmaları ile yakından ilişkilidir. Ateroskleroz sürecinde yer alan moleküler değişimlere eşlik eden değişen mitokondri (dis)fonksiyonunun yakın gelecekte KAH'ın yeni terapötik hedefleri arasında yer alacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Ateroskleroz, Mitokondri, Mitokondriyal Disfonksiyon

ABSTRACT

Organelles whose functions change as a result of molecular processes are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, which is the main cause of coronary artery disease, in addition to molecular processes. Recently, the role of mitochondria in the pathogenesis of coronary artery disease has attracted the attention of researchers. Mitochondria is a cell organelle with its own genome that plays a regulatory role in aerobic respiration, energy production, and cell metabolism. The number of mitochondria in cells changes dynamically, and there are different numbers of mitochondria in every tissue and every cell, depending on their function and energy needs. Oxidative stress causes mitochondrial dysfunction by leading to alterations in the mitochondrial genome and mitochondrial biogenesis. The dysfunctional mitochondria population in the cardiovascular system is closely related to the coronary artery disease process and cell death mechanisms. It is thought that the altered mitochondria (dys)function accompanying the molecular changes in the atherosclerosis process will be among the new therapeutic targets of coronary artery disease in the near future.

Keywords: Coronary artery disease, atherosclerosis, mitochondria, mitochondrial dysfunction

Koroner arter hastalığı (KAH), önde gelen küresel ölüm nedenleri arasındadır ve her yıl yaklaşık olarak 17 milyon birey KAH nedeniyle hayatını kaybetmektedir.¹ KAH, genetik ve çevresel faktörlerin etki ettiği multifaktöriyel bir hastalıktır. KAH'ın başlıca nedeni olan ateroskleroz, oksidatif stres artışının eşlik ettiği kronik enflamatuvar bir süreçtir.²

Ateroskleroz, endotel hasarı ve endotel işlev bozukluğu ile başlayan, dolaşımdaki monositlerin damar duvarı içerisine girerek köpük hücre oluşturması ve intimal düz kas hücre proliferasyonu ile devam eden, iltihabi nitelikte, kronik bir hastalıktır.^{3,4} Dislipidemi, sigara içimi vb. KAH risk faktörleri, reaktif oksijen türleri (ROT) veya oksidatif stres artışıyla KAH patogenezinin başlatır ve endotel işlev bozukluğu yaratır. ROT, sağlıklı damar yapısı için önemli bir bileşik olan nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek vasküler NO biyoyararlanımını azaltır ve endotel hücre hasarınının oluşumuna neden olur.⁵

Mitokondri, başta enerji üretimi olmak üzere birçok hücresel süreçte yer alan ve kendi genomuna sahip olan özel bir hücre organelidir. Hücreye enerji sağlayan aerobik

DERLEME REVIEW

Nazlı Doğan¹ 

Neslihan Çoban² 

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

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

Corresponding author:

Neslihan Çoban
✉ neslic@istanbul.edu.tr

Received: October 14, 2022 **Accepted:** November 21, 2022

Cite this article as: Doğan N, Çoban N. Mitokondriyal disfonksiyonun koroner arter hastalığı üzerine etkisi - bölüm II. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2023;51(3):202-211.

DOI:10.5543/tkda.2022.07282



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

solunumun bir adımı olan elektron taşıma zincirinde (ETZ) moleküler oksijene elektron taşınması sırasında açığa çıkan enerjinin tamamı adenozin trifosfat (ATP) sentezi için kullanılmaktadır. ETZ'de taşınan elektronların küçük bir miktarı, hücre içindeki serbest oksijene transfer edilerek süperoksit (O_2^-), singlet oksijen (O_2), hidroksil (OH), peroksil (RO_2), hidroperoksil (HO_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi radikalleri kapsayan, mitokondriyal ROT (mtROT) olarak kabul edilen süperoksit radikallerinin oluşumuna neden olur.⁶ Oksidatif fosforilasyonun yan ürünü olan ROT, süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri, katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve peroksiredoksinlerin dahil olduğu çeşitli antioksidanlar ile detoksifiye edilmektedir.⁷ Antioksidanlar tarafından düşük miktarda tutulan ROT hücreler arası sinyalleşme için faydalı etkiler göstermektedir. Buna karşın, stres ve farklı patolojik koşullar altında artan ROT sonucunda mitokondri işlevlerini bozmaktadır.⁸ Hasarlı mitokondri tarafından üretilen yüksek düzeydeki ROT, hücredeki işlevsel mitokondri işlevlerinin bozulmasına neden olmaktadır.⁹ Sonuç olarak, ROT seviyelerinin antioksidan seviyelerini geçmesi durumu oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. KAH sürecinde endotelial tabakada artan oksidatif stres aterosklerozun ilerlemesine neden olmaktadır.

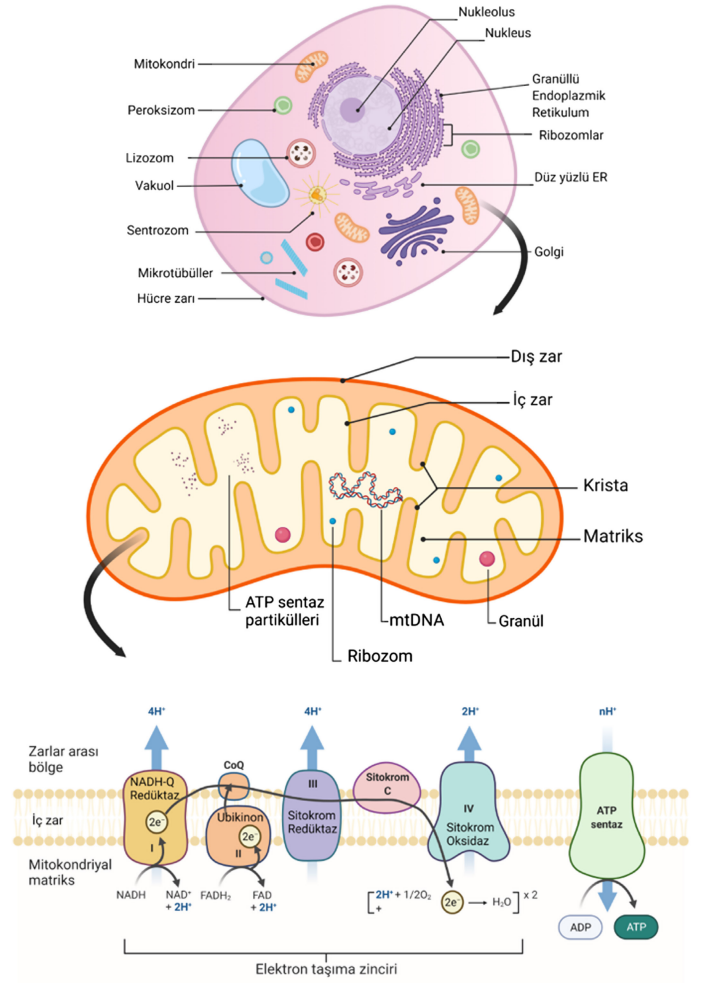
Bu derlemenin amacı, ROT'a bağlı gerçekleşen mitokondri fonksiyon kaybı ve bu durumun KAH patogenezindeki etkileri ile birlikte mitokondrinin terapötik hedef olması konusundaki bilgileri sunmaktır.

Mitokondriyal Biyogenez

Aerobik hücre solunumu ve metabolik kontrol mekanizmaları gibi moleküler olaylarda kilit rol oynayan mitokondri ile ilgili eski kayıtlar 1840'lı yıllara dayanmaktadır. Mitokondri kelimesi, 1898'de Yunanca "mitos"(iplik) ve "kondros" (granül) kelimelerinden türevlendirilerek Carl Benda tarafından ortaya atılmıştır.¹⁰

Mitokondri genelde dairesel ve oval görünümü olup, yapı olarak düz bir dış membran, girintili ve yüzey alanı geniş bir iç membran (krista) ve membranlar arası bölge (matriks) olarak adlandırılan bölgelerden oluşmaktadır. Mitokondri dış membranı, mitokondri ve hücre arasında metabolit, katyon ve sinyal aktarımı için geçirgenlik sağlar. Mitokondri dış membranı, başta endoplazmik retikulum (ER) olmak üzere peroksizom, lizozom, endozom, plazma membranı ve diğer hücre altı bölmeler ile arayüzler oluşturur.¹¹ Mitokondrinin ER, endozom, lizozom organelleri ile oluşturduğu ara yüzler; mitokondriyal fisyonu, apoptozu, kolesterol transferini ve mitokondriyal morfolojiyi düzenlemektedir.¹¹ Mitokondri kristası, mitokondri iç membranı ile tübüler ve dar bağlantılar yoluyla iletişim kuran, üç katmanlı torba benzeri bir yapıdır. Kristaların mitokondrideki yerleşimleri düzenli aralıklarla paralel biçimde konumlanmış uzun seriler halinde (Şekil 1).

Mitokondri kristasının sıklığı ve aralığının hücre tipine bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Krista üzerindeki enzim kompleksleri, hücre solunumun mitokondride gerçekleşen bir adımı olan elektron taşınımında rol alır.⁸ Kristanın tübüler yapıları, oksidatif fosforilasyon için gerekli moleküllerin difüzyonunu içeren krista bağlı biyokimyasal süreçleri sınırlandırır ve yapısı lümen içindeki solunum faktörlerini korur.^{12,13} Mitokondri matriksi kristanın iç boşluğunda homojen görünümü bir diğer mitokondri bileşenidir.¹⁴ Mitokondriyal matrikste mitokondri genomuna özgü deoksiribo

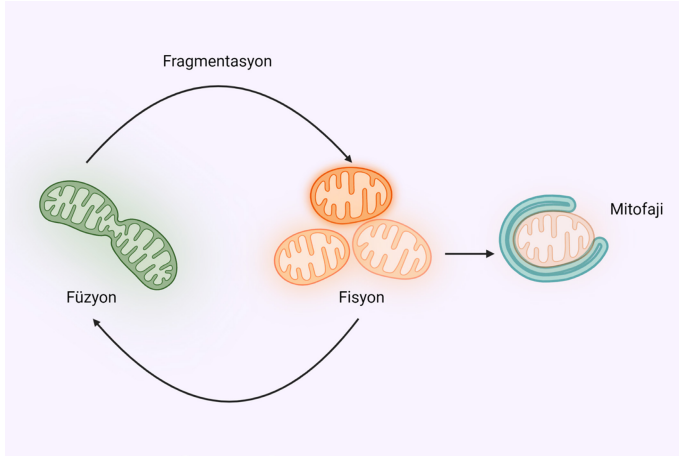


Şekil 1. Hücre içeriği, nükleus ve hücre sitoplazmasında organellerin yerleşimleri. Mitokondri çift zarlı olması ve kendi genomu taşıması nedeniyle ile diğer sitoplazmik organellerden farklılık göstermektedir. Mitokondri organeli yapısı. Krista üzerinde bulunan enzim kompleksleri elektronun moleküler oksijene taşınımını sağlamaktadır ve ETZ ile ATP üretimini gerçekleştirmektedir. Matrikste mtDNA, mtRNA ve ribozomlar yer almaktadır.

nükleik asit (mtDNA), ribo nükleik asit (mtRNA) ve ribozomlar yer almaktadır¹⁵ (Şekil 1).

Mitokondri genomu (mtDNA) 16,6 kilobaz (kb) büyüklüğünde, yoğunluklarına göre biri ağır (H) diğeri hafif (L) yapıda olan çift sarmallı ve kapalı dairesel bir yapıdır.¹⁶ Memeli mtDNA'sı, oksidatif fosforilasyon için 13 temel protein alt birimi, 22 transfer RNA (tRNA) ve 2 ribozomal RNA (rRNA) olmak üzere toplamda 37 gen kodlar. Mitokondrinin kendi genomu olmasına rağmen, mitokondriyal işlevlerin yürütülmesinde rolü olan diğer proteinler nükleer genomdan sentezlenmektedir. Nükleer genomdan kodlanan mitokondri hedefli polipeptidler, sitozolik ribozomlar üzerinde sentezlendikten sonra mitokondriye aktarılmaktadır.¹⁶⁻¹⁸

Hücrelerde mitokondri ve mitokondri genomunun toplam içeriği biyolojik süreçler için büyük önem taşımaktadır.¹⁹ Farklı hücre



Şekil 2. Mitokondri Biyogenezi. MB, füzyon ve fisyonu içermektedir. MB'de mitokondriyal ağların olduğu füzyon sırasında hasar görmüş mitokondri içeriği onarılmaktadır. Fisyon ise bu mitokondri ağlarının, mitokondri fragmanlarına ayrılmasını içermektedir. Fisyonun devamında hasarlı mitokondri mitofaji mekanizması ile popülasyondan elimine edilmektedir.

tiplerindeki mitokondrielerin çoğalma hızları, büyüklükleri, kütleleri ve sayılarındaki farklılıklar mitokondriyal biyogenez (MB) ile ilişkilendirilmiştir. MB, kısaca mitokondrinin büyüme ve bölünme süreçleri ile mitokondri sayısını kontrol eden bir mekanizmadır. Mitokondri, hücrenin fonksiyonlarının devamını sağlayabilmek, değişen koşullara uyum sağlamak ve mitokondriyal homeostazı sürdürmek için MB ile başlayıp; füzyon, fisyon ve mitofaji döngülerinden geçen dinamik bir organeldir.²⁰ (Şekil 2). Quan ve ark. tarafından yapılan daha ayrıntılı bir tanımlamada MB; "nükleer DNA (nDNA) ve mtDNA'dan kodlanan proteinlerin koordineli sentezi ile mtRNA'nın transkripsiyonu ve mitokondriyal mRNA'ların translasyonunu içeren mitokondriyal yaşam döngüsü" olarak tanımlanmaktadır.²¹

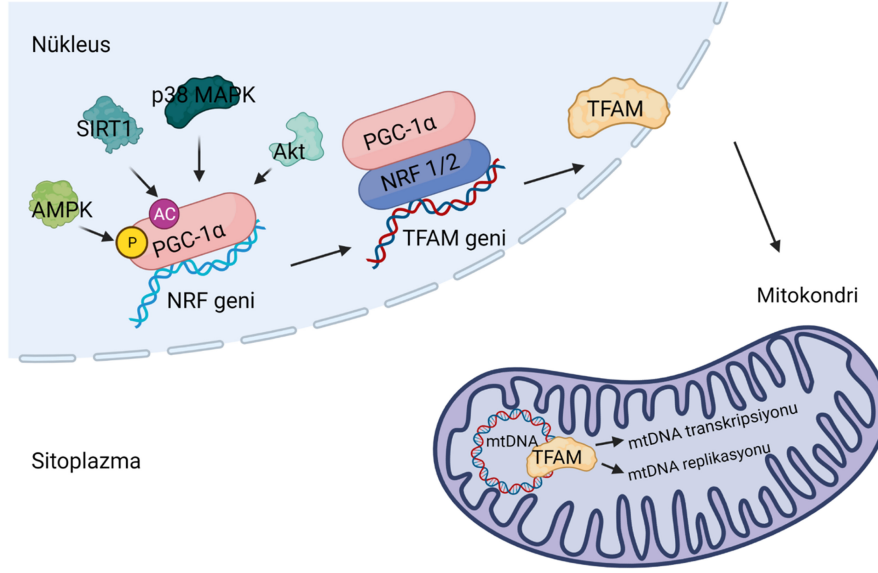
MB sırasında mtDNA ve nDNA'nın koordinasyonun gerekli olduğu bilinmektedir. Mitokondri ile ilişkili proteinlerin önemli bir kısmı nükleusta kodlanıp, sitozolde sentezlendikten sonra mitokondrinin dış ve iç zarında konumlanmış çeşitli proteinler ve enzimler vasıtasıyla katlanmamış konformasyonda mitokondriye transloke edilmektedir. Mitokondriyal membran potansiyeli ve matriks ısı şok proteini (Hsp70) bu translokasyonu yönlendirmektedir. Mitokondri içine protein translokasyonunda dört ana kompleks görev almaktadır. Dış zar translokazı (TOM), iç zar translokazı (TIM), presekans translokaz ilişkili motor (PAM) ve matriks Hsp70, proteinlerin sitoplazmadan mitokondriye translokasyonunda görev alarak, MB'nin gerekli bir adımını oluşturmaktadır.²²

Gelişimsel sinyaller, egzersiz, kalori kısıtlaması, düşük sıcaklık, oksidatif stres, hücre bölünmesi, yenilenme ve farklılaşma gibi çevresel stres faktörleri ile tetiklenen enerji talebine, fizyolojik durumlara (ör; artan termogenez) ve mitokondrinin farklı dokulardaki özelliklerine (ör; adrenal bezde steroid sentezi, karaciğerde kolesterol sentezi) yanıt olarak hücreler MB sürecini başlatır.²³ Hücrenin enerji talebine göre hücrede MB ile düzenlenen mitokondri sayısı ve tek mitokondri içerisindeki çoklu mtDNA kopyaları

(mtDNA-KS) ile bir hücrede mtDNA'nın yüzlerce veya binlerce kopyası bulunabilmektedir. Hücrede mtDNA-KS miktarının artması, mtDNA'nın replikasyonu ile sağlanır. MB'nin indüksiyonu, mitokondriyal genler üzerinde etkili olan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve mitokondriyal proteinlerin translasyonu ile yakından ilişkilidir.²⁴

Nükleer solunum faktörleri (NRF1/2) ve peroksisom proliferatör ile aktive olan reseptör-gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α); oksidatif fosforilasyonu, yağ asidi oksidasyonu ve MB'yi pozitif yönde modüle eden nDNA kodlu proteinlerdir. PGC-1 α , mtDNA replikasyonu, transkripsiyon ve translasyonunun başlamasında; mtDNA replikasyonunun düzenleyicisi olan mitokondriyal transkripsiyon faktörü A'nın (TFAM) ekspresyonunu modüle etmek için mtDNA promotörlerinde Nrf1/12 ile etkileşime girmektedir.²¹ Bu etkileşim ile PGC-1 α , MB'nin ve mitokondriyal fonksiyonun ana düzenleyicisi olarak hizmet etmektedir. Translasyon sonrası seviyede PGC-1 α aktivitesi; protein kinaz B (Akt), AMP ile aktive edilmiş 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.²¹ (Şekil 3). Sıçanlarda yapılan deneylerde, PGC-1 α 'nın mitokondride ATP sentetaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimlerin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Bir diğer protein olan PGC-1 β , nükleer reseptör bağlanması ve transkripsiyonel aktivasyon dahil olmak üzere PGC-1 α ile benzer moleküler yapı ve işleve sahip olup MB'yi düzenleyen bir proteindir.²²

MB düzenleyicisi olan AMPK, besin mevcudiyetine bağlı ve enerji durumuna yanıt olarak hücre içi enerji metabolizmasını düzenleyen önemli bir protein kinazdır. AMPK, katalitik α -alt birimi (α 1 ve α 2), iskele β -alt birimi (β 1 ve β 2) ve düzenleyici γ -alt biriminden (γ 1, γ 2 ve γ 3) oluşan heterotrimerik bir komplekstir. AMPK α ve β alt birimlerinin iki izoformunun ve γ alt biriminin üç izoformunun kombinasyonları, memelilerde 12 farklı AMPK kompleksinin oluşumunda rol alır. Adenozin monofosfat (AMP):ATP oranındaki artış ile AMPK aktive olur ve bu aktivasyon ile ATP üretiminde artış sağlanır.²⁵ AMPK aktivasyonu, AMP tarafından doğrudan olduğu gibi; AMPK α alt biriminde Thr172'nin fosforilasyonu aracılığı ile sentetik AMP analogları tarafından da aktive edilmektedir. AMPK aktivasyonu ayrıca, yukarı akış (upstream) kinazlar tarafından da düzenlenmektedir.²⁶ AMPK seviyesinin artışı düzenleyen karaciğer kinaz 1 (LKB1) ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz kinaz 2' (CAMKK2) yukarı akış kinazlarına ek olarak; besin açlığı, egzersiz, mtDNA delesyonu veya mutasyonu sonucu mitokondrinin fonksiyonunun bozulması da AMPK aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.²⁷ AMPK, glukoz/lipid homeostazı, vücut ağırlığı, gıda alımı ve insülin sinyalizasyonunda fonksiyonel özelliklere sahiptir. AMPK'nın aktivasyonu, antitümörojenik ajan olarak hücre döngüsünü durdurmakla birlikte; memelilerde otofajiyi regüle eden bir protein kinaz olan Unc-51 benzeri otofajiyi aktive eden kinaz (ULK1) ve fosfatidilinositol 3-kinaz, katalitik alt birim tip 3 (PI3K3/VPS34) kinazlarını doğrudan fosforile etmektedir.²⁶ AMPK ayrıca, mitokondriyal biyogenezi arttırarak, dokunun ve hücrenin enerji ihtiyacı doğrultusunda mitokondriyal kütle artmasını sağlamak amaçlı PGC-1 α 'yı fosforile etmektedir.²⁸ Bunun yanında, aktif AMPK γ 3 alt biriminin aşırı anlatımı da, PGC-1 α anlatımını arttırmaktadır.²¹



Şekil 3. Mitokondriyal Biyogenez ve düzenleyicileri: PGC-1 α MB'nin nDNA kodlu transkripsiyon faktörü olan ana düzenleyicisidir. AMPK, SIRT1, p38 MAPK ve Akt, PGC-1 α 'yı post-translasyonel olarak düzenlemektedir. PGC-1 α NRF1/2 ile etkileşime girerek TFAM'ı regüle etmektedir ve mitokondriyal DNA'nın replikasyonu gerçekleşmektedir.

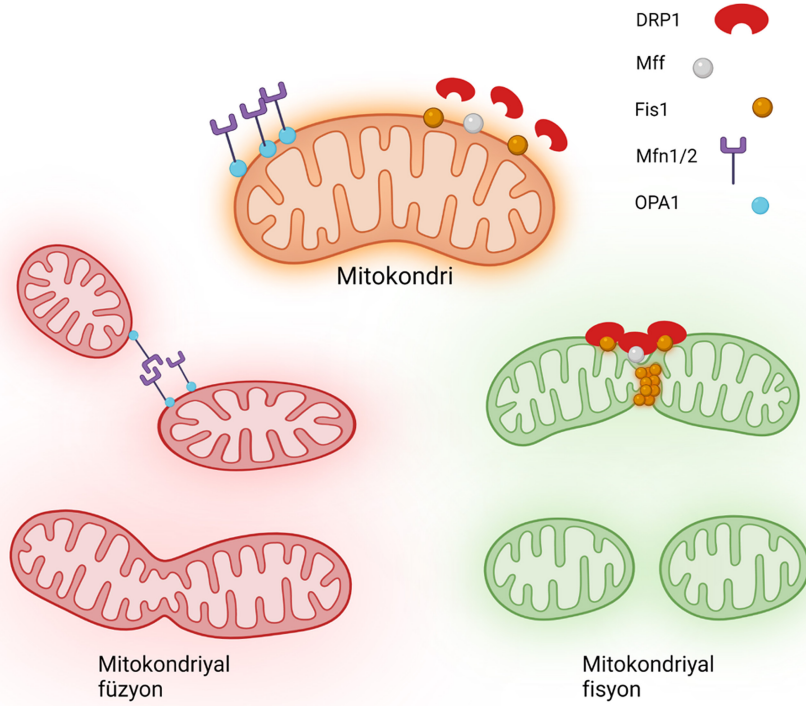
İnsanlarda SIRT1-7 olarak isimlendirilen sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) bağımlı enzim ailesi proteinleridir. Sirtuinler hücrel stres ve düşük enerji koşulunda artan NAD⁺ varlığında enzimatik aktivite gösteren hücre enerji sensörleridir.²⁹ Nükleus ve mitokondride bulunan SIRT1 ve SIRT3 proteinleri, sırasıyla nükleer proteinlerin ve mitokondriyal proteinlerin deasetilasyonu aracılığı ile bazı mitokondriyal fonksiyonları düzenlemektedir. SIRT1, hücre döngüsü ve enerji homeostazı gibi birçok metabolik yolakta önemli rol alır. SIRT1 proteininin ifadesinin artması metabolik bozukluğa karşı direnç ile ilişkilidir. SIRT1, mitokondriyal fonksiyonun korunması için PGC-1 α 'nın deasetilasyonunu gerçekleştirerek aktivasyonunu sağlamakta ve bu sayede MB'yi artırıcı bir işlev görmektedir.³⁰ Bunun yanında SIRT3 ise mitokondriyal biyoenerjitiği düzenlemek amaçlı, trikarboksilik asit döngüsü (TCA) ve ETZ aktivasyonlarını yapması ile enerji üretiminde hayati rol oynayan önemli bir mitokondriyal deasetilaz olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres koşulunda SIRT3 etkisiz hale gelerek mitokondriyal antioksidan enzimi olan SOD2'nin hiperasetilasyonunun etkisiz hale gelmesine ve mtROT'un uyarılmasına neden olmaktadır. Bu durum, mtROT artışı ve mitokondriyal disfonksiyon arasında kısır döngüye neden olmaktadır.²¹ AMPK ve SIRT1/3 ile birlikte kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz tip IV (CaMKIV), Rapamisin hedefi kompleksi (TORC), NO, p38 MAPK ve kalsinörin, PGC-1 α 'ya paralel olarak MB'nin diğer olumlu düzenleyicilerdir. Buna karşın, reseptörle etkileşen protein 140 (RIP140) ve Sin transkripsiyon regülatör aile üyesi A (Sin3A) proteinleri PGC-1 α 'nın aksine MB'yi negatif olarak düzenlemektedir.²²

Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriyal yaşam döngüsü, hücrede var olan organellerin büyümesi ve bölünmesi ile başlar, bozulmuş mitokondrilerin mitofaji (mitokondriyal otofaji) ile temizlenmesi ile son bulur.^{21,31}

Mitokondrinin fonksiyonelliği, şekli, boyutu ve sayısı; mtDNA replikasyonunun yanı sıra, füzyon ve fisyon mekanizmaları tarafından da kontrol edilmekte, normal koşullarda füzyon ve fisyon mekanizmasının dengeli olması MB'yi şekillendirmektedir.³² Füzyon sırasında hasar görmüş mitokondriyi onarmak amacı ile birbirine bağlı mitokondri ağları oluşurken, fisyon ile hasarlı mitokondrilerin mitofaji aracılığıyla mitokondri popülasyonundan ayrılması için mitokondriyal fragmanlar meydana gelmektedir. Füzyon; iki mitokondrinin sırasıyla dış membranlarının ve iç membranlarının birleşmesiyle oluşan bir işlemdir. Füzyon sırasında iç membranların birleşiminde optik atrofi proteinleri (Opa), dış membran füzyonunda mitofusin proteinleri (Mfn1 ve Mfn2) rol oynamaktadır. Füzyon proteinleri, mtDNA, mtRNA, protein ve metabolitlerin paylaşımı amaçlı iki mitokondrinin birleşmesi için Guanozin trifosfatı (GTP) hidrolize eder. Füzyon sırasında iç membranların birleşmesi sonucunda matriks bileşenleri karıştırılabilmektedir.³³ Diğer yandan, mitokondriyal fisyonu dinamini ilişkili protein (Drp) başta olmak üzere birkaç protein eşlik etmektedir (Şekil 4). Füzyonda yüksek membran potansiyeli gerekirken; fisyon düşük membran potansiyeli algılandığında gerçekleşmektedir. Füzyon sürecinde mtDNA mutasyonuna sahip mitokondriler diğer mitokondriler tarafından birbirini tamamlama yolu ile telafi edilmektedir.³⁴

Mitokondriyal biyoenerjetik büyük ölçüde mitokondrinin morfolojisine bağlıdır ve iki durumun değişimleri karşılıklı olarak birbirlerini etkilemektedir. Mitokondrinin morfolojisi, sayısı ve biyoenerjitiği, fisyon ve füzyon arasındaki denge ile korunmaktadır. Füzyon ve fisyon dengesinin bozulması, mitokondrinin fonksiyonelliğini olumsuz etkilemektedir.³⁵ Füzyon ve fisyon proteinlerinin yokluğunda; kardiyovasküler dokuda bozulmuş otofaji, mitokondriyal fonksiyon kaybı ve metabolik bozukluklar ortaya çıkmaktadır.^{33,36} MB'nin düzensizleşmesi, düşük NAD⁺ seviyeleri, mutasyona uğramış mtDNA ve elektron sızıntısı ile serbest



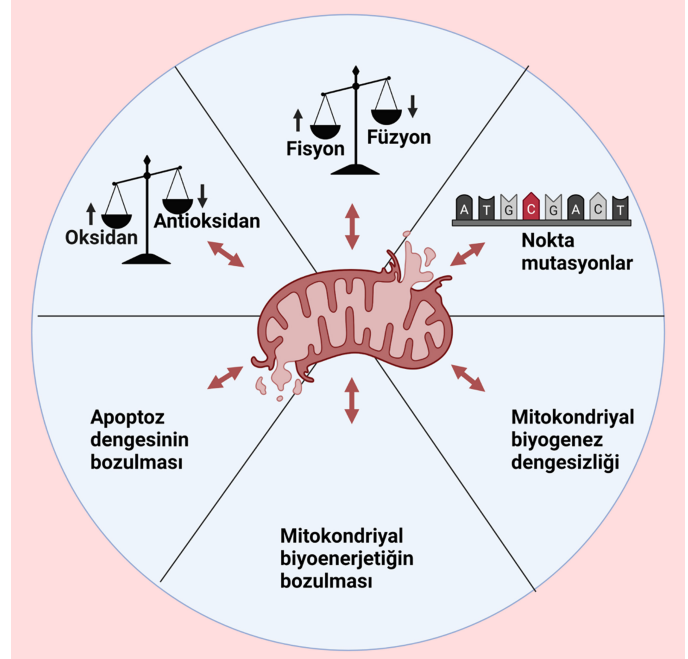
Şekil 4. Mitokondriyal Dinamizm, MB, füzyon ve fisyon mekanizmaları ile düzenlenmektedir. Füzyon aşamasında, Mfn ve Opa proteinleri sırası ile dış ve iç mitokondriyal membranların birleşmesini sağlayarak hasarlı mitokondriyi onarmak için mitokondri ağı oluşumunda rol oynamaktadır. Fisyon Drp proteini mitokondrilerin bölünmesini sağlamaktadır.

radikallerin oluşumu, mitokondriyal biyoenerjiğin bozulmasına neden olur. Mitokondri enerji metabolizmasının bozulması, ETZ azalmasına ve dolayısıyla ROT artışına yol açar. ROT artışı sonucunda füzyon ve fisyon arasındaki denge bozulur, mitokondriyal homeostaz ve mitokondriyal kalite zarar görür²¹ (Şekil 5, 6).

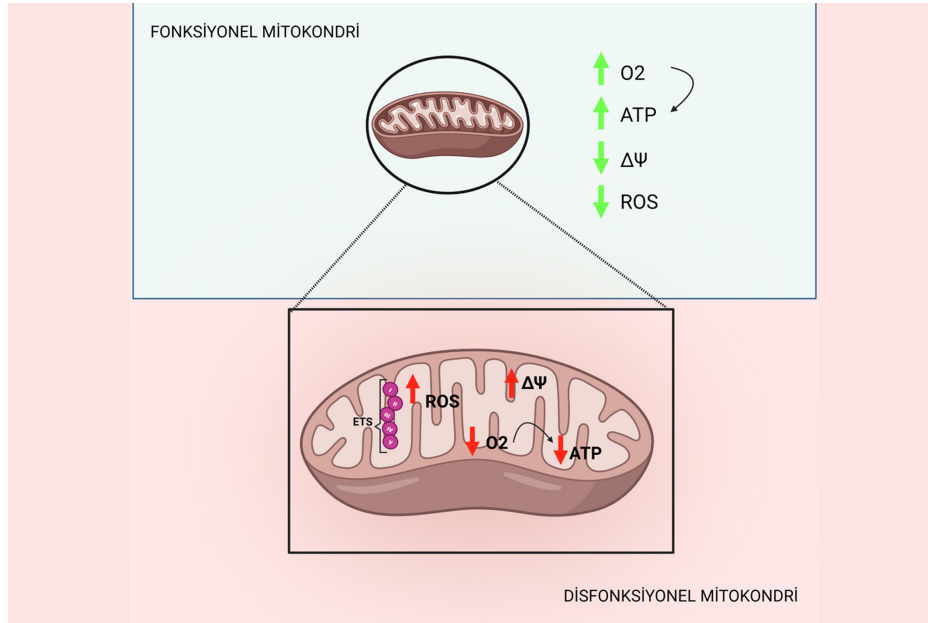
Fisyon sürecinde hasarlı mitokondrinin, mitofaji olarak tanımlanan seçici bir otofaji formuyla diğer mitokondrilerden ayrılarak işlevsel mitokondrilerin korunması ve sayılarının sabit tutulması sağlanmaktadır. Mitofaji, birçok hücre tipinde E3 ubiquitin kinaz (Parkin) ve Pten ile indüklenen kinaz 1 (PINK1) tarafından düzenlenmektedir. ROT artışı mitokondriyal hasarın artmasına ve mitofajinin bozulmasına yol açarak hücrelerde hasarlı mitokondrilerin birikmesine neden olur.²¹ Hücrelerde hasarlı mitokondri birikiminin, mitokondriyal morfoloji değişimi ile ilişkili olan mitokondriyal membran potansiyeli değişiminin ve membran proteinleri mutasyonlarının; yaşlanma sürecinde, diyabet ve KAH'ın da dahil olduğu birçok hastalıkta önemli bir etken olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.^{11,37-39}

Koroner Arter Hastalığı Patolojisinde Mitokondriyal Disfonksiyon

Aterosklerozun oluşum ve ilerlemesinde oksidatif stres temel nedenlerden biri olarak görülmektedir. Oksidatif stresin oluşumunda önemli rol oynayan ROT, endojen veya eksojen kaynaklardan üretilmektedir. Mitokondri, peroksizom, lizozom ve ER endojen ROT kaynaklarıdır; bununla birlikte ROT'un önemli bir kısmı mitokondrinin oksidatif metabolizması sonucunda yan ürün olarak oluşmaktadır.⁴⁰ Radyasyon, sigara içimi, çevre kirliliği, beslenme ve kimyasalları kapsayan çevresel faktörler de eksojen



Şekil 5. Oksidatif streste mitokondrinin morfolojisinde ve fizyolojisinde anormal durumlara ve mitokondriyal disfonksiyona neden olan mekanizmalar. Bu mekanizmalar ile mitokondriyal disfonksiyon arasında pozitif geribildirim durumu olmaktadır. Pozitif geri bildirimde şekilde görülen mekanizmaların sonucu olan mitokondri disfonksiyonu bu mekanizmaların oluşumunu daha da artırarak kısır döngü ile sürecin etkisinin artmasına neden olmaktadır.



Şekil 6. Fonksiyonel (üst) ve disfonksiyonel (alt) mitokondride oluşan morfolojik değişimler. Normal koşullarda oksijenli solunum sırasında O₂ ve ATP üretiminde azalma olmaksızın ETZ'de açığa çıkan ROT mitokondriyal membran potansiyelinde bir değişime yol açmamaktadır. Bunun sonucunda mitokondriyal morfoloji ve işlev korunmaktadır. Oksidatif stres koşulunda ETZ komplekslerinin yapısının bozulması oksijenli solunum ürünü O₂ ve ATP miktarı azalmaktadır ve bunun sonucunda membran potansiyelinin artması ile mitofaji engellenerek disfonksiyonel mitokondrielerin çoğalmasına neden olmaktadır.

olarak ROT oluşumuna katkıda bulunur.⁴¹ ROT ve ROT'un neden olduğu hasarı önleyen antioksidan mekanizmalar arasında bir dengesizlik meydana geldiğinde oksidatif stres oluşarak yaşlanma süreci ve hastalıkların oluşumu hızlanmaktadır.

ROT, kolayca radikale dönüşebilen süperoksit anyon radikali (O₂⁻), hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve singlet oksijen (O₂) gibi reaktif kimyasal moleküllerini kapsamaktadır. Fizyolojik koşullarda ROT; enzimatik reaksiyon, mitokondriyal elektron taşınımı, nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, gen ekspresyonunda dahil olduğu hücrel homeostazda ve immün savunmada önemli bir role sahiptir. En yaygın serbest radikal olan süperoksit anyonunun ana kaynağı mitokondridir, ETZ'de elektron taşınımı sırasında kompleks I ve III'ten elektronların moleküler oksijene sızması süperoksit radikalini oluşturur. Süperoksit radikalının bir kısmı benzer şekilde, ER içindeki daha kısa elektron taşıma zincirinden elektron sızıntısı yoluyla da üretilebilir.⁴² ROT seviyelerini hücrelerdeki antioksidan mekanizmalar dengelemektedir. SOD, süperoksit anyonunu hidrojen peroksite dönüştürür; hidrojen peroksit CAT ve GPx enzimleri ile suya indirgenir.⁴³ Mitokondrinin oksidan/antioksidan durumunu belirleyen SOD, CAD ve GPx enzimlerinde eksilme ya da yapısal bozulma, mitokondri içerisinde mtROT'un artışına neden olur. Ek olarak, demir veya bakırın varlığı hidrojen peroksitin (H₂O₂), en zarar verici ROT olan hidroksil radikale (OH) dönüşümüne yol açar.⁴³ MB sürecinde, AMPK ve SIRT1 düzeylerinin düşmesi de özellikle solunum zincirinde eksikliklere neden olarak mitokondriyal disfonksiyon ile mtROT seviyesinin yükselmesine yol açar.⁴⁴ Bu süreçler hücre metabolizması ile yakından ilişkili olan oksidan/antioksidan dengesini bozarak oksidatif strese neden olmaktadır. Aşırı miktarda üretilen ROT'un antioksidan sistemler tarafından nötralize edilememesi de oksidatif stresin bir diğer nedenidir.²¹

mtROT'un enflamatuvar süreci başlatarak KAH oluşumuna neden olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır.⁹ Oksidatif stres koşullarında yüksek miktarda olan ve antioksidan sistemler ile indirgenemeyen mtROT, nükleer faktör kapp B (NF-κB) yolu ile endotel hücrelerinde enflamatuvar yolların aktivasyonuna yol açmakta ve bunun sonucunda aterom plak oluşum sürecine katılmaktadır. Tüm hücre tiplerinde anlatımı olan NF-κB, proenflamatuvar, pro-adhezyon ve prooksidan genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek KAH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.⁴⁵ mtROT'un neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon sonucunda sitoplazmada veya dolaşımdaki mtDNA sızıntısı ile Kaspaz I aktive olur; Kaspaz I aktivasyonu ise makrofajlarda interlökin 1β (IL-1β) ve interlökin 18 (IL-18) gibi kemokin ve sitokinlerin salgılanmasında önemli rol oynamaktadır.²¹

mtROT'un genel olarak endotel hücre redoksunu düzenlemede de kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stres koşullarında ROT, eNOS'u işlevsiz hale getirerek, NO'nun vaskülelere biyolojik etkisini azaltır ve bunun sonucunda vasküler endotel fonksiyonunu bozar. Ayrıca artan ROT miktarı bunun yanında fosfolipidlerin oksidasyonuna ve aterojenik süreçte önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen okside LDL (ox-LDL) oluşumuna da yol açmaktadır. Bu durumun tersi de geçerli olup, LDL oksidasyonunun da ROT oluşumunu artırdığı gösterilmiştir.⁴⁶

Hücre Ölüm Mekanizmalarının Mitokondri Hasarı ve Ateroskleroz ile İlişkisi

Programlı hücre ölümü çok hücreli organizmalarda fetüsün gelişim süreciyle başlayıp, homeostatik dengeyi sağlamak için yaşam boyu devam eden bir süreçtir.⁴⁷ Memeli sistemlerinde hücre ölümünün en yaygın sınıflandırılması apoptoz ve nekroz olarak ikiye ayrılmıştır. Son yıllarda ise literatürde apoptoz, nekroz ve otofaji

olmak üzere üç majör programlı hücre ölüm mekanizmasının yanında yeni hücre ölüm mekanizmaları tanımlanmıştır.^{47,48}

Apoptoz, embriyonik gelişim ve bağışıklık sisteminin regülasyonuna katkıda bulunan programlı hücre ölüm mekanizmasıdır.⁴⁹ Hücrelerin çeşitli protein alt kümeleri tarafından yürütülen ve aktif enerji gerektiren bir fizyolojik süreç olan apoptozda herhangi bir enflamatuvar yanıt gerçekleşmemektedir. Ekstrinsik (tip I olarak bilinen) ve intrinsik (tip II veya mitokondriyal yol) olmak üzere iki ayrı yolla meydana gelen apoptozun mitokondriyal yolu olarak bilinen intrinsik apoptoz süreci; olgun, büyüme faktöründen yoksun, çevresel faktörler nedeniyle hasar görmüş hücreler tarafından başlatılmaktadır. Antiapoptotik bir protein olan B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) homeostatik koşullarda, pro-apoptotik ve apoptotik proteinlerin mitokondriyal hasara neden olmasını önleyerek mitokondriyal bütünlüğü korumaktadır.⁵⁰ Oksidatif stres koşulunda denge pro-apoptotik ve apoptotik proteinler lehine bozularak mitokondriyal dış zar geçirgenliği (MOMP) oluşumuna yol açmaktadır. Sitokrom C ve SMAC/Diablo gibi anahtar araçlar mitokondriden sitozole salındıktan sonra bir prokaspaz olan kaspaz-9 ve kaspaz-3/7'nin aktivasyonunu sağlayarak apoptozu başlatmaktadır.⁵¹

Nekroz, apoptozdan farklı olarak hipoksi, radyasyon, ısı gibi dışsal hasar ve ani şok gibi nedenler ile hücrelerin işlevini yapamayacak duruma gelmesi sonucunda enflamatuvar yanıtın oluştuğu hücre ölüm mekanizmasıdır. Bu durumda oluşan sitoplazma ve organel şişmesi hücre zarının yırtılmasına yol açarak hücre içeriğinin çevredeki alanlara dökülmesine neden olur ve devamında iltihaplanma ve doku hasarı gerçekleşir.^{47,48} Nekroz genellikle miyokard enfarktüsü veya felç gibi akut hipoksik/iskemik yaralanmaya yanıt olarak ortaya çıkan programlanmamış hücre ölümü olarak kabul edilmektedir. ROT, kalsiyum, kalpainler, katepsinler, fosfolipazlar ve seramid gibi birçok faktör nekrozda rol almaktadır.⁵² Nekroz faktörü olarak bilinen poli(ADP) riboz polimeraz-1'in (PARP-1) DNA hasarı sonucunda aktive olarak nekrozu başlattığı gösterilmiştir. Nekrozun oluşumunda hücre içinde artan Ca²⁺ ile mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenekleri (MPTP) açılarak mitokondriyal geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Bu olay sonucunda mitokondri fonksiyonunu yitirmekte ve hücre içi ATP üretiminin azalması ile hücreler ATP'den yoksun hale gelmektedir. Ca²⁺ aşırı yüklenmesi fosfolipazları, proteazları ve nöronal nitrik oksit sentazı (nNOS) aktive ederek nekrotik hücre ölümünün yürütme fazına katkıda bulunmaktadır.⁴⁷

Otofaji, hücrelerin fazla veya hasarlı organellerinin, makromoleküllerin ve sitoplazma parçalarının lizozomal türevli veziküller tarafından sindirildiği bir süreçtir. Besin yoksunluğu gibi ölümcül olmayan strese karşı; yıkımı yapılan parçaların lizozom/vakuol içinde bozunması sonrasında ortaya çıkan glikoz, amino asit gibi monomerik birimlerin yeniden kullanımı olarak hücreye metabolit sağlayan bir yanıtır.^{52,53} Bazal otofaji seviyeleri, hücre içi homeostazın korunmasını sağlamakla birlikte, otofajinin hücre stres, farklılaşma, gelişme, uzun ömür ve bağışıklık savunması gibi önemli hücre stres süreçlerinde de işlevleri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji olmak üzere tanımlanan üç otofaji formu bulunmaktadır. Makrotofaji stres koşulları altında gerçekleşen bir süreç olup, burada kargo olarak adlandırılan yıkımı yapılacak olan molekül veya organel otofagozom adı verilen çift zarlı bir yapıda

tutularak daha sonra lizozomlara hedeflenir. Şaperon aracılı otofajide, substratlar ısı-şok proteinleri (hsc70) ile lizozomlara iletilmektedir.⁵² Otofajinin negatif düzenleyicisi olan rapamisin memeli hedef (mTOR) proteini, açlık koşulunda ve MB'de olumlu yönde etkili olan AMPK tarafından inhibe edilmektedir. AMPK, aynı zamanda mTOR hedefleri olan Unc-51 benzeri otofajiyi aktive eden kinaz (ULK1/2) aktivasyonu yoluyla açlığın neden olduğu otofajiyi katkıda bulunur.⁵⁴ Yaşlanma ve oksidatif stres sürecinde AMPK aracılı otofajinin azaldığı belirtilmektedir.⁵⁵ Mikrotofaji mitokondriyal fonksiyonun önemli bir düzenleyicisidir ve hasarlı organellerin yüzeyinde bulunan sinyal molekülleri ile tetiklenmektedir. Mikrotofajide kargo, lizozomal membranın invajinasyonu ile yutulmaktadır.⁴⁸ Mikrotofaji sürecinde hangi organelin hedeflendiğine bağlı olarak vezikül o organelle göre (mitokondri; mitofaji) isimlendirilmektedir.^{47,48} Mitofaji, normal fizyolojik koşullar ve patolojik stres altında disfonksiyonel mitokondriyi ortadan kaldıran spesifik bir otofaji sınıfıdır. ROT artışıyla mitokondriyal hasarın oluşumu durumunda mitokondriyal membran potansiyeli ($\Delta\Psi_m$) azalmaktadır. İşlevi bozulan mitokondride $\Delta\Psi_m$ kaybı mitofajiyi başlatıcı bir sinyaldir. PINK1 ve Parkin memeli hücrelerinde işlevsiz mitokondriyi algılayan protein ve enzim yapısıdır. Mitokondri işlev bozukluğunda inaktif olan PINK1, mitokondriyal membran protein kompleksi TOM ile etkileşime geçerek Parkin'i fosforile etmektedir. Bu olay sonucunda mitokondriyal proteinler üzerinde ubiquitin zincirleri oluşur ve otofaji reseptörleri ile sinyal proteinlerinin mitokondriyal yüzeye bağlanmasına yol açarak mitofajiyi aracılık etmektedir.^{56,57} ROT artışı ile mitokondriyal hasarın artması ve mitofajinin bozulması hücrelerde hasarlı mitokondriilerin birikmesine neden olmaktadır.²¹

Belirtilen bu üç majör programlı hücre ölüm mekanizmasının yanında tanımlanmış diğer hücre ölüm mekanizmaları da mitokondriyal fonksiyon kaybı ile ilişkili olabilmektedir. Partanatos bazı kaynaklarda nekrozun bir nedeni olarak kabul edilse de son zamanlarda literatürde nekroz ve apoptozdan farklı bir programlı hücre ölüm biçimi olarak kabul edilmektedir. Partanatos da nekroz gibi PARP1'e bağlı olarak gerçekleşmektedir. PARP1'in bazal koşullarda DNA kırıklarının tamir etmesinin yanında, ROT oluşumu ile DNA hasarı arttığında aşırı düzeyde aktive olduğu da belirlenmiştir. Aşırı düzeyde aktive olan PARP1 mitokondriyal membran potansiyelini etkilemektedir. Değişen membran potansiyeli ile artan ROT'un PARP1 aktivasyonunu uyarması bu proteini mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirmektedir.⁵⁸ KAH'ın başlangıç aşaması olan endotel disfonksiyon sürecinde PARP1'in ROT artışına neden olduğu ve artan ROT'un NO biyoyararlanımını bozduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, partanatosda PAR polimerleri oluşumu NAD ve ATP tüketimine yol açarak hücrede nekroz sürecini başlatmaktadır.⁵⁰

Ferroptoz sitozolik ROT tarafından indüklenen Fe²⁺ aracılı hücre ölüm mekanizması olarak 2012 yılında tanımlanmıştır. Ferroptoz, bir antioksidan olan Glutatyon peroksidazı etkilemektedir. Bu durum, hücrelerde ROT birikmesine yol açarak lipid peroksidlerin oluşumunu artırmakta ve ferroptotik hücre ölümüne yol açmaktadır.⁵⁰ Ferroptozun mitokondri ve özellikle mitokondriyal ferritin (FtMt) üzerinde gerçekleşen morfolojik değişimlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak aynı çalışmada mtROT ile ferroptoz arasında bir ilişki tespit edilememiştir.⁵⁹

Hücre ölüm mekanizmalarının tümünün KAH patogenezinde katkısının bulunduğu bilinmektedir. Aterosklerotik lezyonlarda apoptoz, oksitlenmiş lipitler, hücre-hücre etkileşimi ve enflamatuvar yanıt gibi süreçler tarafından tetiklenmektedir. Aterosklerozda plak yırtılması ve miyokard enfarktüsü sırasında yırtılan plaklarda yüksek enflamatuvar içerik olmasının yanında bu bölgedeki endotel hücreleri, makrofajlar ve vasküler düz kas hücre (VSMC)'leri apoptoza uğramaktadır.⁶⁰ Yapılan morfolojik çalışmalar, nekrozun, aterosklerotik plaklarda matrisi parçalayan proteazları ve proanjyogenik bileşikler serbest bırakarak plak instabilitesine katkıda bulunduğunu ve bu nedenle nekrozun büyük bir grup hücrenin ölümü ile ilişkili olduğu göstermiştir. Plaktaki yüksek düzeyde oksidatif stres nekrotik ölümüne neden olabilmektedir. Artan bulgular, nekrotik ölümün inflamasyonu indüklenmesi ve nekrotik çekirdeğin genişlemesi yoluyla aterogenezi uyardığını göstermektedir. Otofaji, normal koşullarda vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlarda etkili bir mekanizma olup kalsifikasyona karşı koruyucu etki göstermektedir, buna karşın azalmış otofaji aterogenezi hızlandırmaktadır. Yeni veriler, akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalara ait koroner numunelerinde ve insan aterosklerotik damarlarının luminal kısmında nötrofillerle ilişkili olan Netosis sırasında salınan NET varlığını bildirmektedir. NET'in düzensiz salınımının lokal inflamasyonu şiddetlendirerek intima hasarını ve trombozu artırdığı bildirilmektedir.⁶¹ Ferroptozun ROT'lar ile ilişkili olarak, KAH dahil bir çok patolojik süreçte yer aldığı bildirilmiştir. Ferroptozun lipit peroksidlerini artırması ile ateroskleroz sürecinde potansiyel hedef olabileceği düşünülmektedir.⁶²

Burada açıklanan hücre ölüm mekanizmalarına ek olarak son yıllarda üzerinde çalışmalar bulunan diğer hücre ölüm mekanizmalarından entotik hücre ölümü, hücrelerin fagositik olmayan yolla E-kaderin ve Katetin alfa-1 aracılı fagosite edilmesini açıklayan bir mekanizmadır. Bu mekanizma hücre-hücre iletişimi, hücre proliferasyonu ve hücre metabolik stresi ile ilişkilidir. Entotik hücre ölümü genelde ROT ile ilişkilendirilerek farklı kanser hücreleri üzerinde çalışılmıştır.⁶³ İmmünojenik hücre ölümü de son yıllarda incelenmiş hücre içi ya da hücre dışı antijenlerle adaptif immün yanıt oluşumu ile etkinleşen bir hücre ölüm mekanizmasıdır. İmmünojenik hücre ölüm mekanizması oksidatif strese bağımlı olarak ROT tetiklenmesine bağımlı olmaktadır. İmmünojenik hücre ölümü kanser ve enfeksiyon hastalıklarında incelenmiş bir mekanizma olarak bilinmektedir.⁶⁴ Bu bilgilerden yola çıkarak, entotik ve immünojenik hücre ölümünün mitokondriyal disfonksiyon ve KAH ile ilişkisinin incelenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Aterosklerozda Teröpatik Hedef Olarak Mitokondri

Mitokondriyal disfonksiyonun, KAH gelişiminde önemli bir etken olduğunun görülmesi neticesinde mitokondrinin KAH tedavisinde teröpatik hedef olabileceği düşünülmektedir. Beyin, kalp ve çeşitli dokularda oksidatif hasarı azaltan ve serbest radikalleri seçici olarak ortadan kaldıran antioksidanlar, mitokondriyal fonksiyonu ve endotel fonksiyonu geri kazandırmada etkili bir faktör olmaktadır.⁶⁵

Günümüzde kullanılan metformin, melatonin, penisilin b gibi etken maddeler ile vitamin ve kofaktör bazlı farmakolojik takviyeler mitokondri biyogenezini düzenleyen çeşitli faktörleri aktive eden maddeler arasında yer alarak son yıllardaki araştırmalara dahil

edilmiştir.^{66,67} Mitokondriyal fonksiyonu olumsuz etkilediği bilinen enflamasyonun tedavisinde kullanılan 3-N-Butilfitalit'in (NBP), yakın zamanda yapılan bir çalışmada mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir.⁶⁸ Kardiyak aritmi tedavisini tedavi için araştırılan mitokondriyal etkili ilaç KH176, sıçan periton içine enjekte edilerek uygunlanmış ve KH176'nın mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek anti-aritmik etki gösterdiği tespit edilmiştir.⁶⁹ Farmakolojik tedaviden bağımsız olarak; kalori optimizasyonu, karbohidrat/yağ/protein kısıtlaması ve aralıklı orucu içeren diyetle ilişkin modifikasyonların mitokondriyal fonksiyonu iyileştirildiği gösterilmiştir.⁷⁰⁻⁷³ Aralıklı oruç ile ilgili yapılan çalışmalarda, aralıklı orucun otofaji-lizozom yolu ile ROT düzeylerini azalttığı ve mitokondriyal kaliteyi arttırdığı rapor edilmiştir.^{74,75} Ayrıca fiziksel egzersizin mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili hastalıkları tedavi ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Düzenli egzersizin, MB sürecini düzenleyen PGC-1 α , AMPK ve SIRT1/3'ün gen ifadesini arttırdığı; mitokondriyal fonksiyon ilişkili olan mitokondriyal dinamizm ve mitofaji belirteçlerinin seviyelerini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁶⁻⁷⁹ MB düzenleyicisi AMPK'nın farmakolojik dolaylı aktivatörü olan metforminin yanında sebze ve tahıllarda bulunan pelifenol, berberin ve kersetin gibi doğal antioksidanlar da AMPK aktivasyonunu sağlayarak mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilmektedir.^{29,80} Buna ek olarak, geleneksel olmayan ilaçlar arasında potansiyel terapötik ilaç arayışı da mevcuttur. Yeşilçay ekstraktından izole edilen madde olan epigallocateşin gallat (EGCg), antioksidan ve antiapoptotik olarak mitokondriyal fonksiyonu düzenlemektedir.⁸¹ Bunun yanında, pramipeksol, 3-N-butilfitalit (NBP), MitoQ, resveratrol gibi antioksidanlar da mitokondriyal fonksiyonu artırmaktadır.⁸² Bu onarım amaçlı çalışmalara ek olarak bir başka tedavi yaklaşım ise MB'yi olumsuz etkileyen, mitokondriyal dinamikte dengesi bozulan mitokondriyal füzyon ve fisyon inhibitörleri üzerinde yapılan araştırmalardır.^{83,84}

Sonuç ve Perspektifler

KAH patofizyolojisi ile ilgili moleküler çalışmalara ek olarak hücre organellerini konu alan çalışmalarda dikkati çeken mitokondri, hücre metabolizmasının regülasyonun düzenlenmesinde önemlidir. Mitokondri fonksiyonunu düzenleyen başlıca mekanizma, mitokondri sayısının kontrolünü ve mitokondrinin kalitesinin korunmasını sağlayan MB'dir. MB'nin devamında mitokondri morfolojisinin düzenleyicileri füzyon/fisyon ve mitofaji dengesinin sağlanması mitokondri fonksiyonunu olumlu anlamda düzenlemektedir. Oksidatif stres ile değişen MB ve mitokondriyal morfoloji sonucunda sayısı ve işlevi olumsuz anlamda değişen mitokondri popülasyonu, KAH ile ilişkili olarak kalp damar dokularında enflamasyonun ve farklı hücre ölüm mekanizmalarının nedeni olmaktadır. Oksidatif stres ve mitokondrinin morfolojik değişimleri bu hücre ölüm mekanizmalarına katkıda bulunmaktadır. KAH oluşumunda mitokondri fonksiyonu üzerinde çeşitli analizlerden yola çıkarak, çeşitli dokularda mitokondriyal genomdaki mutasyonlar ve mitokondri sayısının ölçümü olan mtDNA-KS gibi mitokondri disfonksiyon belirteçlerinin KVH riski ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir.

Ateroskleroz tedavisinde kullanılan geleneksel tedavilerin yanı sıra mitokondri terapötik olarak hedef olabilmektedir. Antioksidanların yanı sıra MB'nin iyileştirilmesi bu hedefler arasındadır. Günümüzde kullanılan geleneksel farmakolojik tedavilerin mitokondriyal disfonksiyonu hafiflettiği yapılan çalışmalarda ortaya konulmaktadır.

Bu bağlamda farmakolojik ve diğer teröpatik yöntemlerin mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili hastalıklarda daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

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'a ve metnimizde bize farklı bakış açısı sunarak düzeltmelerimizi yardımlarından dolayı Aybike Sena Ertuğrul'a 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.

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.

KAYNAKLAR

- Xu G-e, Song J, Gokulnath P, Vulugundam G, Xiao J. DUSP7: an Unusual Player in Adverse Cardiac Remodeling. In: Springer; Berlin; 2022:1-2.
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823. [CrossRef]
- Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation.* 2001;104(14):1598-1603. [CrossRef]
- Gimbrone MA, Jr, Garcia-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636. [CrossRef]
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321. [CrossRef]
- Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med.* 2005;33(Suppl):S498-S501. [CrossRef]
- Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology.* 2000;153(1-3):83-104. [CrossRef]
- Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res.* 2010;44(5):479-496. [CrossRef]
- Suárez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, Povea-Cabello S, et al. From mitochondria to atherosclerosis: the inflammation path. *Bio-medicines.* 2021;9(3). [CrossRef]
- Ernster L, Schatz G. Mitochondria: a historical review. *J Cell Biol.* 1981;91(3 Pt 2):227s-55s. [CrossRef]
- Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):204-224. [CrossRef]
- Cogliati S, Enriquez JA, Scorrano L. Mitochondrial cristae: where beauty meets functionality. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):261-273. [CrossRef]
- Quintana-Cabrera R, Mehrotra A, Rigoni G, Soriano ME. Who and how in the regulation of mitochondrial cristae shape and function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;500(1):94-101. [CrossRef]
- Palade GE. The fine structure of mitochondria. *Anat Rec.* 1952;114(3):427-451. [CrossRef]
- Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(9):1188-1199. [CrossRef]
- Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1410(2):103-123. [CrossRef]
- Silva-Pinheiro P, Minczuk M. The potential of mitochondrial genome engineering. *Nat Rev Genet.* 2022;23(4):199-214. [CrossRef]
- Abdul-Maksoud RS, Sediq AM, Kattaia A, et al. Serum miR-210 and miR-155 expression levels as novel biomarkers for rheumatoid arthritis diagnosis. *Br J Biomed Sci.* 2017;74(4):209-213. [CrossRef]
- 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]
- Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics-fusion, fission, movement, and mitophagy-in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet.* 2009;18(R2):R169-R176. [CrossRef]
- 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]
- Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.* 2010;47:69-84. [CrossRef]
- Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:177-203. [CrossRef]
- Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update. *J Cell Mol Med.* 2020;24(9):4892-4899. [CrossRef]
- Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;45:31-37. [CrossRef]
- Kim J, Yang G, Kim Y, Kim J, Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Exp Mol Med.* 2016;48(4):e224. [CrossRef]
- Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(2):121-135. [CrossRef]
- Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(29):12017-12022. [CrossRef]
- Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1479-1514. [CrossRef]
- Tang BL. Sirt1 and the mitochondria. *Mol Cells.* 2016;39(2):87-95. [CrossRef]
- Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(12):872-884. [CrossRef]
- Diaz F, Moraes CT. Mitochondrial biogenesis and turnover. *Cell Calcium.* 2008;44(1):24-35. [CrossRef]
- Hall AR, Burke N, Dongworth RK, Hausenloy DJ. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):1890-1906. [CrossRef]
- Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science.* 2012;337(6098):1062-1065. [CrossRef]
- Knott AB, Bossy-Wetzler E. Impairing the mitochondrial fission and fusion balance: a new mechanism of neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:283-292. [CrossRef]
- Ong SB, Kalkhoran SB, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy DJ. Mitochondrial fusion and fission proteins as novel therapeutic targets for treating cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(A):104-114. [CrossRef]
- Green K, Brand MD, Murphy MP. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes.* 2004;53(S110)(suppl 1):S110-S118. [CrossRef]
- Eckmann J, Eckert SH, Leuner K, Muller WE, Eckert GP. Mitochondria: mitochondrial membranes in brain ageing and neurodegeneration. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(1):76-80. [CrossRef]
- Vogel S, Rath D, Lu J, Chatterjee M, Geisler T, Gawaz M. Elevated mitochondrial membrane potential of circulating monocyte-platelet aggregates in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;181:135-137. [CrossRef]

40. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):11-26. [\[CrossRef\]](#)
41. Adwas AA, Elsayed A, Azab A, Quwaydir F. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2019;6:43-47.
42. Jauniaux GJB. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:28.
43. Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K. Oxidative stress and regeneration. *Free Radic Biol Med*. 2022;181:154-165. [\[CrossRef\]](#)
44. Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem*. 2017;73(4):487-494. [\[CrossRef\]](#)
45. Donato AJ, Pierce GL, Lesniewski LA, Seals DR. Role of NfκB in age-related vascular endothelial dysfunction in humans. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(8):678-680. [\[CrossRef\]](#)
46. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. [\[CrossRef\]](#)
47. Duprez L, Wirawan E, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Major cell death pathways at a glance. *Microbes Infect*. 2009;11(13):1050-1062. [\[CrossRef\]](#)
48. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582-592. [\[CrossRef\]](#)
49. Voss AK, Strasser A. The essentials of developmental apoptosis. *F1000Res*. 2020;9. [\[CrossRef\]](#)
50. Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications. *EMBO J*. 2021;40(5):e106700. [\[CrossRef\]](#)
51. Vakifahmetoglu-Norberg H, Zhivotovsky B. The unpredictable caspase-2: what can it do? *Trends Cell Biol*. 2010;20(3):150-159. [\[CrossRef\]](#)
52. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1570-1583. [\[CrossRef\]](#)
53. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*. 2007;21(22):2861-2873. [\[CrossRef\]](#)
54. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682-695. [\[CrossRef\]](#)
55. He H, Liu X, Lv L, et al. Calcineurin suppresses AMPK-dependent cytoprotective autophagy in cardiomyocytes under oxidative stress. *Cell Death Dis*. 2014;5(1):e997. [\[CrossRef\]](#)
56. Eiyama A, Okamoto K. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in mammalian cells. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;33:95-101. [\[CrossRef\]](#)
57. Ge P, Dawson VL, Dawson TM. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: A source of regional vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):20. [\[CrossRef\]](#)
58. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2000-2016. [\[CrossRef\]](#)
59. Wang YQ, Chang SY, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:308. [\[CrossRef\]](#)
60. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(5):469-475. [\[CrossRef\]](#)
61. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2018;123(1):33-42. [\[CrossRef\]](#)
62. Bai T, Li M, Liu Y, Qiao Z, Wang Z. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:92-102. [\[CrossRef\]](#)
63. Khalkar P, Diaz-Argelich N, Antonio Palop J, Sanmartin C, Fernandes AP. Novel Methylselenoesters induce programmed cell death via Entosis in pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10). [\[CrossRef\]](#)
64. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(2):97-111. [\[CrossRef\]](#)
65. Victor VM, Apostolova N, Herance R, Hernandez-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in atherosclerosis: mitochondria-targeted antioxidants as potential therapy. *Curr Med Chem*. 2009;16(35):4654-4667. [\[CrossRef\]](#)
66. Yu LM, Dong X, Xue XD, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: role of SIRT6. *J Pineal Res*. 2021;70(1):e12698. [\[CrossRef\]](#)
67. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(6):414-430. [\[CrossRef\]](#)
68. Zhang Y, Ren Y, Chen X, Deng S, Lu W. Role of butylphthalide in immunity and inflammation: butylphthalide may be a potential therapy for anti-inflammation and immunoregulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7232457. [\[CrossRef\]](#)
69. Zhang X, Li G. Effects of a mitochondrial-acting drug on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias, cardiac mitochondrial function and inflammatory cytokines in rat: role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Eur J Inflamm*. 2022;20:1721727X221115041. [\[CrossRef\]](#)
70. Morava E, Rodenburg R, van Essen HZ, De Vries M, Smeitink J. Dietary intervention and oxidative phosphorylation capacity. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):589. [\[CrossRef\]](#)
71. Tonkonogi M, Sahlin K. Physical exercise and mitochondrial function in human skeletal muscle. *Exer Sport Sci Rev*. 2002;30(3):129-137. [\[CrossRef\]](#)
72. Phielix E, Meex R, Moonen-Kornips E, Hesselink MK, Schrauwen P. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*. 2010;53(8):1714-1721. [\[CrossRef\]](#)
73. Chausse B, Vieira-Lara MA, Sanchez AB, Medeiros MH, Kowaltowski AJ. Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0120413. [\[CrossRef\]](#)
74. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-1968. [\[CrossRef\]](#)
75. Godar RJ, Ma X, Liu H, et al. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy*. 2015;11(9):1537-1560. [\[CrossRef\]](#)
76. Moreira OC, Estébanez B, Martínez-Florez S, de Paz JAd, Cuevas MJ, González-Gallego J. Mitochondrial function and mitophagy in the elderly: effects of exercise. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2012798. [\[CrossRef\]](#)
77. Tam BT, Siu PM. Autophagic cellular responses to physical exercise in skeletal muscle. *Sports Med*. 2014;44(5):625-640. [\[CrossRef\]](#)
78. Broskey NT, Greggio C, Boss A, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1852-1861. [\[CrossRef\]](#)
79. Gurd BJ. Deacetylation of PGC-1α by SIRT1: importance for skeletal muscle function and exercise-induced mitochondrial biogenesis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(5):589-597. [\[CrossRef\]](#)
80. Zhou Y, Wang S, Li Y, Yu S, Zhao Y. SIRT1/PGC-1α signaling promotes mitochondrial functional recovery and reduces apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:443. [\[CrossRef\]](#)
81. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR, Schiavone V, Cuomo A. The efficacy of epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:36. [\[CrossRef\]](#)
82. Perez Ortiz JM, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2019;176(18):3489-3507. [\[CrossRef\]](#)
83. Qi X, Qvit N, Su YC, Mochly-Rosen D. A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. *J Cell Sci*. 2013;126(3):789-802. [\[CrossRef\]](#)
84. Wang G, Yang Y, Ma H, et al. LncRNA FENDRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells via miR-18a-5p/PGC-1α signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:622665. [\[CrossRef\]](#)