



# Hücrenin Enerji Santrali Mitokondri

Gezeganimizde yaşam var olduğundan bu yana, kullanılabilir enerji kaynaklarına sahip olmak tüm canlıların öncelikli sorunu olmuştur. En küçük hücreden en büyük devletlere kadar tüm organize yapılar kullanılabilir enerjiye sahip olmak için çalışıyor. Günümüzde büyük savaşların temelinde de bu yöndeki planlar ve çıkar çatışmaları yatıyor. Kullanılabilir enerji olmadan ne biyomoleküller, ne hücreler, ne organizmalar ne de devletler var olabilir. Doğal olarak canlı organizmaların en temel organizasyon birimi olan hücre içinde de yaşamsal işlevler için enerji sağlamak üzere özelleşmiş bir organel bulunuyor. Vücudumuzda üretilen enerjinin % 95'inden mitokondri adı verilen organeller sorumlu.

**E**nerji yaşam demek, var olmak demek. İnsan enerji açısından ne yazık ki dışa bağımlı ve enerjiyi doğrudan değil besin maddeleri içinde depolanmış olarak alıyor. Alınan besin ne olursa olsun tüm hücreler işlevleri için ATP (adenozin trifosfat) adı verilen bir bileşiğe gereksinim duyuyor. ATP tüm hücrelerin ortak enerji paketi olduğundan ATP'siz bir yaşam mümkün değildir. Kendi ATP'sini üretmek can-

lı olmanın belki de en temel unsuru. Bu nedenle hücreler kendilerine gönderilen besin maddelerini kullanarak ATP sentezlemek zorunda.

Peki nasıl?

Hücreler ATP'yi üç metabolik yoldan sentezliyor (metabolik yol yani belli bir amaca yönelik ve işbirliği içinde aktivite gösteren tepkimeler topluluğu): Glikoliz, Krebs döngüsü (sitrik asit döngüsü de denir) ve elektron transport zinciri.

## ATP Sentezi

ATP üretmek için kullanılan yağlar (lipidler) ve şekerler (karbonhidratlar) vücudumuzda depolanabildiği halde ATP'nin kendisi depolanamıyor. ATP gerek varsa sentezleniyor, yoksa sentezlenmiyor. Ancak yetişkin bir insanın günlük ATP gereksinimi miligram, gram seviyesinin çok üstünde. İnanılması güç olsa da her birimiz günlük olarak kendi ağırlığımız kadar, hatta daha fazla ATP tüketiyoruz. Bu durumda kullanılan ATP'nin sürekli yenilenmesi gerekiyor. Glikolizle ve Krebs döngüsüyle elde edilen ATP miktarının bu gereksinimi karşılamaya yetmediğini daha önce belirtmiştik. Çünkü bu iki metabolik yolla 1 glikozun yıkımı sonucunda toplam olarak ancak 4

ATP sentezlenebiliyor: 2 ATP glikolizden, 2 ATP de Krebs döngüsünden (Krebs döngüsünde GTP (Guanozin trifosfat) sentezlenir ve bu bileşik daha sonra ATP'ye dönüşür). Bu çıkmazın üstesinden gelmek için özel olarak enerji üreten yapılara gereksinim var. Bereket ki mitokondriler imdadımıza yetişmiş. Tüm ATP'lerimizi kendimiz üretiyoruz ve dışardan almak zorunda da değiliz, tabii ki mitokondriler sayesinde. Mitokondriler toplam ATP üretiminin % 95'inden sorumlu, yani neredeyse tüm üretimi üstlenmiş durumdadır. Peki, nasıl oluyor da mitokondriler bu kadar ATP'yi kısa zamanda üretebiliyor? Bu sorunun yanıtı İngiliz biyokimyacı Peter Dennis Mitchell'in ortaya attığı ve kendisine 1978 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandıran kemiozmotik kuramda.

## Kemiozmotik Kuram

Bu kurama göre, mitokondri matriksinde bulunan hidrojen iyonları zarlararası bölgeye pompalanıyor. Böylece mitokondri iç zarının iki yüzü arasında potansiyel bir fark meydana geliyor. Protonları düşük derişimli matriksten yüksek derişimli zarlar arası bölgeye pompalamak için, elektronların oksijene akışı sırasında açığa çıkan enerji kullanılıyor. Pompalanan pro-

Glikoliz, yani glikozun parçalanması. Bu süreç tümüyle sitoplazmada gerçekleşiyor ve mitokondrileri olan hücrelerde pirüvat adlı bileşik bu sürecin son ürünü. Ancak açığa çıkan enerjiyle çok az sayıda ATP sentezlenebiliyor, her bir glikoz molekülü başına sadece iki ATP. Bu sayı kırmızı kan hücreleri (eritrositler, alyuvarlar) gibi bazı hücreler için yeterli olabilir, ancak diğer hücreler için son derece yetersiz. Bu nedenle hücreler glikolize ek olarak iki yola daha başvurmak zorunda. Bu iki süreçte pirüvatla birlikte proteinlerin ve yağların yıkım ürünleri olan maddeler de kullanıldığından hücre kaynak sıkıntısı çekmiyor. Ancak bir sorun var: Sitoplazmada Krebs döngüsü ve elektron transport zinciri için gerekli donanım yok. Hücre başka bir yapıya gereksinim duyuyor. Bunlar hücrenin enerji santralleri olarak nitelenebilecek, enerji konusunda uzmanlaşmış birimler olan mitokondriler. Enerjisini glikolizden sağlayan hücreler (örneğin eritrositler) dışındaki hücrelerde ATP'nin yaklaşık % 95'i mitokondrilerde sentezleniyor. Bu yeteneği mitokondriyi hücre için vazgeçilmez bir organel konumuna getiriyor. Mitokondri, hücrenin gelişmesi, büyümesi, çoğalması gibi tüm işlevleri için gerekli enerjiyi sağlıyor.

## Yapısı

Mitokondriler ışık mikroskopuyla görülebilecek büyüklüktedir. Tüketilen enerji miktarına göre hücredeki sayıları değişebilir. Örneğin karaciğer hücrelerinde yaklaşık 1000 kadar mitokondri vardır. Öyle ki mitokondriler hücrenin toplam hacminin yaklaşık % 20 gibi büyük bir kısmını kaplar.

Mitokondri pek çok yönü ile diğer hücre içi organellerden farklılık gösterir. Öncelikle bazı açılardan başlı başına bir hücre gibi davranır. Ancak bu kendi kendine tamamen yeterli olmayan bir hücre veya hücreciğdir. Mitokondrinin kendine ait genetik materyali yani DNA'sı vardır. Sahip olduğu DNA'yı kullanabilir ve protein sentezi için gerekli donanıma da sahiptir. Ancak bunlar mitokondrinin ba-

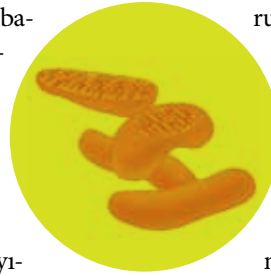
ğımsızlığı için yeterli değil ve mitokondri dışarıdan destek almak zorunda. Bu desteği de kuşkusuz kendisine hizmet ettiği hücre sağlıyor. Mitokondride görev alan çok sayıda biyomolekül, hücre tarafından sentezleniyor ve mitokondriye gönderiliyor.

Mitokondriler diğer organellerden farklı olarak iki zarla çevrelenirler: İç ve dış zarlar. Bu zarların yapı ve işlevleri birbirlerinden çok farklıdır. Dış zarın aksine iç zar oldukça kıvrımlı bir yapıya sahiptir ve çok sayıda protein barındırır. Canlı organizmalarda en çok protein içeren zarlardan biridir. Kıvrımlı yapısından dolayı iç zarın yüzey alanı dış zarla göre çok daha geniştir. Bu kıvrımların her birine krista denir ve sayıları hücrenin işlevlerine göre değişir. Hücrenin iş yükü fazla ise daha çok ATP'ye gereksinim duyulacağından mitokondrilerdeki krista sayısı da daha fazla olur.

İç zar aynı zamanda mitokondriyi iki işlevsel bölüme ayırır. İç zarın çevrelediği bölgeye mitokondri matriksi, iç zarla dış zar arasındaki bölgeye de zarlararası bölge denir. Bu iki bölümün işlevleri çok farklıdır.

## İşlevleri

Mitokondrinin çok sayıda işlevinden en belli başlısı tüm organizmanın ortak enerji paketi olan ATP sentezlemektir. ATP uzmanı olan mitokondri, sentez için eşsiz mekanizmalara sahip. Bu işlevinin yanı sıra hücrenin pek çok yaşamsal işlevlerinde yine mitokondri başrol oynuyor. Yağ asitlerinin yıkımı ve Krebs döngüsü mitokondride gerçekleşen olaylar. Sadece yıkımda değil sentezde ve atıkların uzaklaştırılmasında da mitokondriye çok iş düşüyor. Mitokondri sitoplazma ve diğer organellerle sıkı bir işbirliği içinde. Bu işbirliği sonucunda, yağ asitlerinin ve glikozun sentezinin yanı sıra hücreye zararlı bileşiklerin, örneğin amonyanın, başka ürünlere dönüştürülerek atılması gibi çok sayıda olay gerçekleşiyor.





tonların matrikse tekrar geri dönebilmesi için özel bir kanaldan geçmesi gerekiyor ve geçiş sırasında ATP sentezleniyor. Kemi-ozmotik kuram özetle böyle diyor. Bu işle-şi biraz daha somutlaştırabilmek için bir hidroelektrik santrali düşünelim. Hidroelektrik santralleri elektrik enerjisi üretirken mitokondriler kimyasal enerji (ATP) üretiyor, ancak çalışma prensipleri çok benzer.

Bir hidroelektrik santralini Baraj ve elektrik santrali olmak üzere iki temel üniteye ayırabiliriz. Barajda biriken su, borularla daha aşağıda bulunan elektrik santraline akıtılır ve akan suyun gücüyle elektrik enerjisi üretilir. Elektrik santrali; Türbin ve ona bağlı jeneratör olmak üzere iki temel birimden oluşur. Elektrik enerjisini üreten kısım jeneratördür, üretim için jeneratörün içinde bulunan ve rotor (dönen kısım) adı verilen bir birimin dönmesi gerekir. Rotor bir şaft (demir mil) ile türbine bağlıdır. Eğer türbini döndürebilirsenez rotoru da döndürmüş olursunuz. Bu amaçla yüksek bir noktadan gönderilen su türbinin kanatlarına çarparak dönmelerini sağlar. Sonuçta türbinin dönmesiyle ona bağlı rotor da döner ve elektrik enerjisi üretilir.

Tekrar mitokondriye dönersek, mitokondride de iki zar arasındaki bölge tıpkı hidroelektrik santralin barajı gibi işlev görür. Hidroelektrik santralin barajında su biriktirilirken, mitokondrinin zarlararası bölgesinde hidrojen iyonları yani protonlar biriktirilir.

Mitokondrilerde hidroelektrik santralde elektrik enerjisi üreten sisteme işlevsel açıdan benzeyen yapılar da var, bunlara ATP sentaz ya da kompleks V deniyor. Kompleks V de iki birimden oluşuyor: F<sub>0</sub> (türbine eşdeğer) ve F<sub>1</sub> (jeneratöre eşdeğer) birimleri. Türbinde ve jeneratörde olduğu gibi bu iki birim de birbirine bağlı. Tıpkı jeneratörün rotoru gibi ATP sentezlemek için de F<sub>1</sub> birimini döndürmek gerekiyor. Eğer F<sub>0</sub> birimini döndürebilirsenez ona bağlı olan F<sub>1</sub> birimi de dönüyor ve ATP sentezleniyor. Barajdaki suyu türbine taşıyan borular gibi, mitokondrinin zarlararası bölgesinde yüksek derişimde bulunan protonlar, matrikse ancak F<sub>0</sub> ünitelerine bağlı kanallarla geçebiliyor. Protonların geçişi sırasında F<sub>0</sub> birimi dönüyor ve

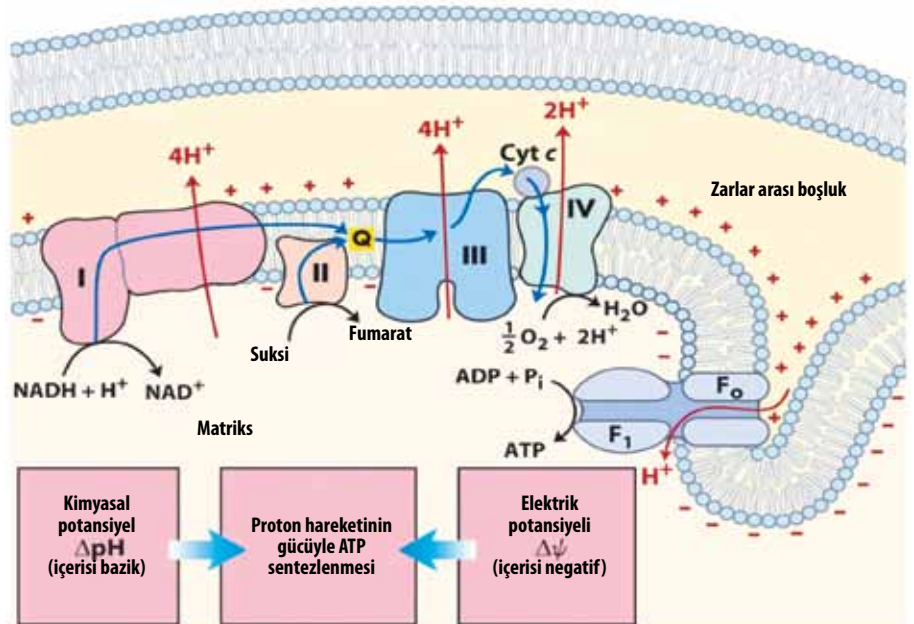
bunu takiben F<sub>0</sub>'a bağlı F<sub>1</sub> biriminin dönmesiyle ATP sentezleniyor.

Nasıl bir hidroelektrik santralde çok sayıda türbin ve jeneratör varsa mitokondride de çok sayıda kompleks V var.

Barajlarda su biriktirmek için genellikle akarsular kullanılır. Deniz ve göllerdeki su buharlaşarak yüksek bölgelere sürüklenir ve yağmur veya kar olarak tekrar yeryüzüne geri dönerek akarsuların kaynağını oluşturur. Bu doğa olayının ana enerji kaynağı kuşkusuz Güneş. Bu döngü sonucu barajlarda su biriktirebiliyoruz. Enerji üretmek için mitokondrinin de zarlararası bölgede matrikse göre çok daha fazla proton biriktirmesi gerekiyor. Çünkü ATP, derişim farkı sayesinde yüksek derişimdeki protonların kompleks V'e bağlı kanallardan geçmesi ve bu esnada da kompleks V'i çalıştırması sonucu sentezlenebiliyor. Zarlararası bölgede enerji harcanmadan yüksek derişimde proton biriktirmek ise mümkün değil. İşte bu amaçla mitokondri iç zarında bulunan proton pompaları kullanılıyor. Bu pompalar, protonları düşük derişimli matriksten yüksek derişimli zarlararası bölgeye pompalıyor. Pompaları çalıştırmak için elektron taşınması sırasında açığa çıkan enerji kullanılıyor. O zaman akla şu soru gelir. Elektron taşınması denen olay nedir, nerede ve nasıl gerçekleşir?

Elektron taşınması mitokondri iç zarında gerçekleşen bir olaydır, NADH (ni-

kotinamid adenin dinükleotid) ve FADH<sub>2</sub> (flavin adenin dinükleotid) bileşiklerinden oksijene doğru olur. Bu iki bileşik elektron vermeye, oksijen ise elektron almaya me-yillidir. Elektron veren NADH ve FADH<sub>2</sub> bileşikleri de sırasıyla NAD<sup>+</sup>'ya ve FAD'ye dönüşür. Ancak NADH ve FADH<sub>2</sub>'den oksijene elektron taşınması doğrudan gerçekleşmez, arada başka moleküller de vardır. Böylece bir zincir oluşmuştur ve bu sisteme elektron taşıma zinciri denir. Elektronlar zincir üzerinde kademeli olarak oksijene doğru ilerler. Bu işlem mitokondri iç zarında gerçekleşir. Elektron akışı sırasında enerji açığa çıkar. Bu enerji ile mitokondri iç zarındaki proton pompaları çalıştırılır. Oksijeni atmosferden almak kolaydır. Ancak elektron akışının devamı için NAD<sup>+</sup>'nın ve FAD'nin yeniden NADH ve FADH<sub>2</sub>'ye dönüşmesi şarttır. Yani bu iki bileşiğe yeniden elektron yüklenmesi gerekir. Ama nasıl? İşte bu amaçla glikolizin son yıkım ürünü olan pirüvatla birlikte diğer pek çok besinin yıkımı sonucunda açığa çıkan ürünler, mitokondri matriksinde bulunan Krebs döngüsünde daha ileri yıkıma uğrar ve sonuçta bol miktarda NADH ve FADH<sub>2</sub> elde edilir. Bu döngüye ek olarak yine mitokondride yağ asitlerinin yıkımı sonucunda da NADH ve FADH<sub>2</sub> açığa çıkar. Kısacası yıkım tepkimeleri sonucunda NAD<sup>+</sup> ve FAD bileşikleri yeniden NADH ve FADH<sub>2</sub>'ye dönüşür.



Özetleyecek olursak elektron akışı sırasında açığa çıkan enerji ile mitokondri matriksinden zarlararası bölgeye proton pompalanır ve bu bölgede biriken protonlar tekrar matrikse geri dönerken kompleks V'yi çalıştırarak ATP sentezler. Sentezlenen ATP'ler kullanılmak üzere mitokondri dışına gönderilir ve yerine ATP sentezinde kullanılan ADP (adenozin difosfat) ve Pi (inorganik fosfat) alınır.

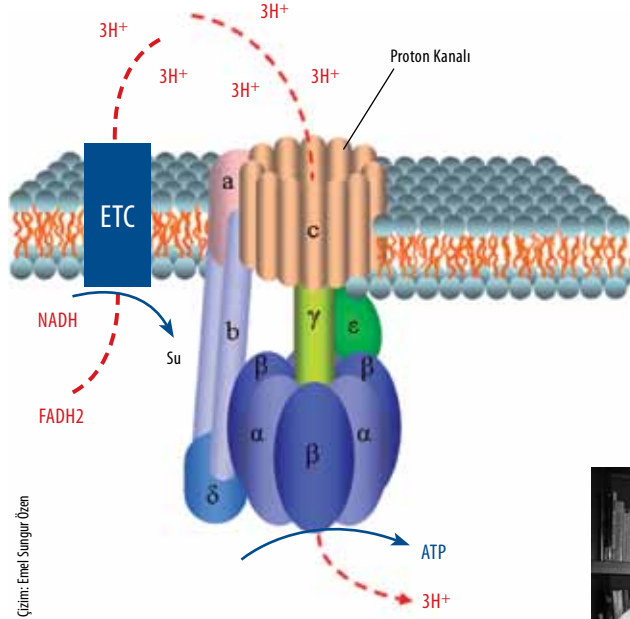
Hidroelektrik santralde ve mitokondride benzer işlevler gören birimler ve işlevleri

Hidroelektrik Santral	Mitokondri
Baraj	Zarlararası bölge
Barajda su biriktirilir.	Zarlararası bölgede proton biriktirilir.
Elektrik enerjisi üretmek için türbin ve jeneratör kullanılır.	ATP (kimyasal enerji) üretmek için kompleks V kullanılır. Kompleks V'de FO (türbin eşdeğeri) ve F1 (jeneratör eşdeğeri) birimleri bulunur.
Türbini döndürmek için barajda biriktirilen su kullanılır.	FO birimini döndürmek için zarlararası bölgede biriktirilen protonlar kullanılır.
Su yüksekte bulunduğu için kendiliğinden akar, akarken türbini döndürür.	Protonlar zarlararası bölgede yüksek derişimde bulunduğu için düşük derişimde bulunduğu matrikse kendiliğinden geçer, geçerken kompleks V'i çalıştırır.
Barajda su biriktirmek için nehirlerin suyu kullanılır.	Zarlararası bölgede proton biriktirmek için elektron akışı sırasında açığa çıkan enerji kullanılır.
Elektrik enerjisi üretir.	Kimyasal enerji üretir (ATP sentezler).

Siz bu satırları okurken vücudunuzda trilyonlarca türbin benzeri yapı dönüyor ve yaşamanız için gerekli ATP'yi sentezliyor.

Kuşkusuz vücuda alınan tüm enerji kaynakları sadece ATP sentezi için kullanılmıyor. Yaşamın devamı için vücut sıcaklığının belirli bir derecede tutulması da çok önemli. Bu amaçla sürekli ısı enerjisi üretilmesi gerekiyor. Vücudumuzda ısı üretimine katkıda bulunan pek çok tepkimeyle (özellikle ATP'nin yıkıldığı tepkimeler) birlikte mitokondride de ATP üretiminin yanı sıra az da olsa ısı enerjisi de üretiliyor. Çok daha önemli bir nokta ise mitokondride üretilen ısı enerjisinin organizmanın ihtiyacına göre bazen artırılıp azaltılabilesidir. Örneğin kış uykusuna yatan canlılar ve yeni doğan bebekler ATP'den çok ısı enerjisine gereksinim duyar. Bu durumda mitokondrilerde ATP üretiminin azaltılıp ısı enerjisinin üretimini artıracak bir değişime gidilmesi gerekir. Kış uykusuna yatan canlıların ve yeni doğan bebeklerin kahve rengi yağ dokusu (çok sayıda mitokondri içerdiğinden kahve renkli bir görünümü var) mitokondrileri böyle bir değişikliğe izin verecek esnekliğe sahiptir. Peki bu düzenleme nasıl gerçekleşiyor? Bunun olabilmesi için mitokondride adeta bir kısa devre uygulaması yapılıyor. Bu amaçla mitokondri iç zarına yerleşen ve termogeninin adı verilen bir kanal proteini kullanılıyor. Termogeninin iç mitokondri zarında açtığı kanal, zarlararası bölgede bulunan protonların matrikse ATP sentezleyen kompleks V'den değil de bu kanaldan geçmesine neden oluyor. Böylece elektron akı-

şısı sırasında açığa çıkan enerji ATP sentezi yerine ısı enerjisi olarak salınıyor ve vücut sıcaklığı belli bir düzeyde tutulmaya çalışılıyor.



Çizim: Emel Sungur-Özen

## Yaşam süreleri

Mitokondri bölünerek çoğalır ve hücrelerde çok sayıda mitokondri bulunur. Bunlar hücre bölünmesi sırasında yavru hücreler arasında yaklaşık olarak eşit biçimde paylaşılır. Diğer organeller gibi mitokondri de yenilenir. Her mitokondrinin belirli bir yaşam süresi var. Örneğin karaciğer hücrelerindeki mitokondri ortalama yaşam süresi 10 gün. Bu sürenin sonunda mitokondri ortadan kaldırılıyor. Yıpranan mitokondri işaretleniyor ve üzerleri bir zarla kaplanarak lizozomlarla kaynaşmaları sağlanıyor. Lizozomlar içerdikleri parçalayıcı enzimlerle mitokondriyi parçalıyor. Açığa çıkan temel yapıtaşları, örneğin amino asitler, yağ asitleri ve şeker birimleri, lizozom zarında bulunan özel pompalarla sitoplazmaya verilerek yeniden kullanıma sunuluyor.

Mitokondri için şunu rahatlıkla söyleyebiliriz. "Kendisi küçük hem de küçücük, ancak yaptığı işler çok büyük". Mitokondri hakkında pek çok şey biliyoruz, ancak bir o kadar da bilinmeyen var. Mitokondrideki işlev bozukluklarının neden olduğu çok sayıda hastalık var. Özellikle yaşlanma sürecini daha iyi anlamak için mitokondride olup bitenleri bilmek zorundayız.

### Kaynaklar

Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., Molecular Biology of the Cell, 5. Basım, Garland Science, Taylor and Francis Group, 2008.  
Junge, W., Lill, H., Engelbrecht, S., "ATP synthase: an electrochemical ransducer with rotatory mechanics", Trends in Biochemical Sciences, Sayı 22, s. 420-423, 1997.

Yoshida, M., Muneyuki, E., Hisabori, T., "ATP synthase-a marvellous rotary engine of the cell", Nature Reviews Molecular Cell Biology, Sayı 2, s. 669-677. 2001.



Doç. Dr. Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında kalite kontrol, standardizasyon ve protein biyokimyası konularında araştırmalar yapıyor. Halen Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nda klinik biyokimya uzmanı ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor.