خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۶ شماره ۲ تابستان ۹۸ (۱۵۹-۱۴۹)

مقاله مروری

مروری بر بیوژنز میتوکندریایی و دفاع سلولی

عصمت نوشادی[۱]، اصغر عرشی[۲]، اسماعیل محمودی[۳]، حسن جمشیدیان[۴]، مینا دهقانی سامانی[۵]، رسول هاشم زهی[۶]، مهدی فدایی[۷]

چکیده

سابقه و هدف

بیوژنز میتوکندری یک چرخه پیچیده است که شامل هماهنگی بین بیان ژن‌های میتوکندری و ژن‌های هسته‌ای، سپس ورود محصولات به اندامک و تداوم گردش این چرخه می‌باشد. نقص میتوکندری و یا نقص در هر یک از مسیرهای درگیر در بیوژنز میتوکندری، می‌تواند منجر به بیماری‌های تحلیل برنده شود و گاهاً نقش مهمی در فرآیند پیری داشته باشد.

مواد و روش‌ها

به دلیل اهمیت ارتباط میتوکندری با عواملی از جمله پروتئین‌های ماتریکس، چرخه سلولی و تکامل، در این مقاله مروری به بررسی ارتباط میتوکندری با این عوامل و هم چنین مطالعه‌های پیرامون آن‌ها که بالغ بر ۵۲ مقاله می‌باشد، پرداخته شد. برای جستجوی مقاله‌ها از پایگاه‌های خارجی و داخلی مورد اطمینان نظیر NCBI و SID استفاده شد.

یافته‌ها

تغییرات و جهش‌ها در میتوکندری در اکثر فرآیندهای مولکولی و بیماری‌های مهم از جمله سرطان شایع است اما این جهش‌ها منجر به غیرفعال شدن میتوکندری نمی‌شوند، بلکه بیوسنتز و بیوانرژتیک آن را تغییر می‌دهند و منجر به تغییر در مسیرهای ارسال سیگنال، رونویسی و حتی ساختار کروماتین می‌گردند. بررسی این ارتباطات به شناخت و درمان بیماری‌هایی مانند سرطان کمک می‌کند.

نتیجه گیری

میتوکندری مهم‌ترین منبع تامین انرژی سلول است و آسیب میتوکندری، سبب ایجاد اختلال در فعالیت چرخه‌های سلولی شده و میزان تولید انرژی کاهش و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش پیدا می‌کند. بیوژنز میتوکندری یکی از روش‌های دفاعی سلول در برابر استرس اکسیداتیو است که نقش محافظتی برای سلول دارد.

کلمات کلیدی: میتوکندری، بیوژنز، DNA

تاریخ دریافت: ۹۷/۵/۱۵
تاریخ پذیرش: ۹۷/۸/۲۳

۱- PhD ژنتیک ـ دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس ـ شیراز ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: کارشناس ارشد ژنتیک ـ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان ـ واحد نجف‌آباد دانشگاه آزاد اسلامی ـ نجف‌آباد ـ ایران ـ صندوق پستی: ۵۱۷
۳- کارشناس ارشد ژنتیک ـ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان ـ واحد شهرکرد دانشگاه آزاد اسلامی ـ شهرکرد ـ ایران
۴- کارشناس ارشد ژنتیک ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون و اداره کل انتقال خون اصفهان ـ اصفهان ـ ایران
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک ـ دانشکده علوم پایه دانشگاه شهرکرد ـ شهرکرد ـ ایران
۶- PhD ژنتیک ـ دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس ـ شیراز ـ ایران
۷- کارشناس ارشد بیوشیمی ـ مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی ـ دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ـ شهرکرد ـ ایران

مقدمه

نام میتوکندری، از دو کلمه یونانی Mito به معنای رشته و Chondrion به معنی دانه برگرفته شده است. از آن جا که این اندامک اغلب رشته‌ای درهم یا به صورت دانه‌های کوچک در سیتوپلاسم می‌باشد، این اسم را برای آن گماشتند. تحقیقات اولیه انجام شده بر روی میتوکندری، در سال ۱۸۹۰ به وسیله آلتمن صورت گرفت که آن‌ها را بیوپلاست یا جایگاه‌های زنده نامید(۳-۱). در یوکاریوت‌ها، تنفس سلولی، تولید انرژی و دیگر فرآیندهای متابولیک تخصصی در میتوکندری که شامل یک غشا بیرونی و یک غشای داخلی است، انجام می‌شود که ۲۵٪ ازحجم سیتوپلاسم را به خود اختصاص داده است. میتوکندری نه تنها نقش بسیار مهمی در متابولیسم سلول، به دلیل تولید انرژی دارد، بلکه مکانی برای تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) است و نقش کلیدی در آپوپتوز و هموستاز کلسیم بازی می‌کند. برخی از بیماری‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندری، در جدول نشان داده شده است(جدول ۱)(۴). منشاء این اندامک در یوکاریوت‌ها توسط نظریه اندو-همزیست، توضیح داده شده که میتوکندری از باکتری نشات گرفته و با یک سلول میزبان ادغام و در طول تکامل حفظ شده‌اند. این فرضیه با حمایت قابل توجهی به دلیل شباهت‌های بین دستگاه ترجمه باکتری و میتوکندری، همرا بوده است(۶، ۵).

DNA میتوکندریایی:

یک سلول انسانی شامل هزاران نسخه از DNA میتوکندری(۲ تا ۱۰ مولکول mtDNA در هر میتوکندری) می‌باشد. لیکن کل DNA میتوکندری در یک سلول تنها حدود یک درصد از کل DNA های یک سلول را شامل می‌شود. توارث به صورت تک والدی در اکثر آن‌ها می‌باشد. این مولکول ۳۷ ژن را کد می‌کند که ۲۸ ژن روی زنجیره سنگین و ۹ ژن روی زنجیره سبک جای دارد(۷). از این ۳۷ ژن، ۲ ژن کدکننده rRNA و ۲۲ ژن کدکننده‌tRNA می‌باشند(۸). mtDNA پستانداران شامل ناحیه حلقه D است که شامل پروموتر و منشا همانندسازی می‌باشد. ژن کدکننده پروتئین مناطق اینترونی ندارد.

جدول ۱: بیماری‌های مرتبط با بیوژنز میتوکندریایی

جهش	بیماری	منبع
جهش در DNA میتوکندری	نقص زنجیره تنفسی	(۱، ۲)
جهش‌های هلیکاز TWINKLE	SANDO (Sensory ataxic neuropathy , dysarthria and ophthalmoparesis)	(۴، ۵)
	PEO (Progressive external ophthalmoplegia) زیر واحد کاتالیک: PEO ، SANDO ، MNGIE	
جهش‌های DNA پلی‌مرازγ	Mitochondrial neurogastrointestinal) (encephalomyopathy	(۶)
	PEO : زیر واحد DNA پلی‌مراز	
جهش در زیر واحد Ela پیروات دهیدوژناز	نقص در پیروات دهیدوژناز	(۳۶)
آلانین/آمینو ترانسفراز گلی اکسالات	نقص در آلانین/آمینو ترانسفراز گلی اکسالات	(۸، ۳۷)
سوپر اکسید دیسموتاز	بیماری شدید کبد الکلی	(۹)
جهش در Tim8 (تحت تاثیر قرار بیوژنز درونی ترنسلوکاز غشاء TIM23)	سندرم ناشنوایی دیستونی و سندرم Mohr-Tranebjaerg	(۲۹)
جهش در Pam18	کاردیومیوپاتی اتساعی با آتاکسی	(۳۰)
جهش در HSP60	فلج اسپاستیک	(۳۴)
جهش در میتوفیوژن	Charcot-Marie-Tooth 2A	(۱۳)
جهش در Opal	آتوزومال مغلوب در آتروفی چشم	(۱۴، ۱۵)

میتوکندری از دو رشته سنگین H بیشتر دارای G و سبک L بیشتر دارای C تشکیل شده است. رمز ژنتیکی میتوکندری متفاوت از کدهای هسته‌ای است. مثلاً کدهای کدون TGA برای تریپتوفان به جای کدون توقف و هم چنین کدون AGG و AGA به جای کدون توقف برای آرژنین و کدهای ATA متیونین به جای ایزولوسین می‌باشد. mtDNA با پروتئین‌های مختلف بسته‌بندی شده در ساختارهای شبه هسته‌ای همراه می‌باشد، که با غشای داخلی میتوکندری نیز درآمیخته است(۹). در سال‌های اخیر پیشرفت‌هایی در شناسایی ترکیب این ساختارها حاصل شده است.

مطالعه‌های متعدد نشان می‌دهد که ساختارهای شبه هسته‌ای مخمر شامل پروتئین است که به DNA اتصال دارد و با فاکتورهای همانندسازی و رونویسی، مانند فاکتور رونویسی میتوکندری A (TFAM) ، هلیکاز چشمک‌زن (TWINKLE)، پلی‌مراز γ (Polγ) و پروتئین متصل شونده تک رشته میتوکندریایی(mtSSB) مرتبط می‌باشد(۱۰).

همانندسازی و رونویسی DNA میتوکندری:

به طور کلی تاکنون چندین روش برای همانندسازی DNA میتوکندری بیان شده است از جمله: مدل رشته جفت شده، جابه‌جایی نامتقارن و مدل RITOLS. در این مقاله مروری، شرح مختصری از دو روش جابه‌جایی غیر هم زمان رشته(Asynchronous starand displacement model) و روش همانند سازی دو جهته‌ی رشته‌ی جفت شده(Strand-coupled bidirectional replication model) می‌پردازیم. در روش جابه‌جایی غیر همزمان رشته، همانندسازی ژنوم میتوکندری از منشا همانندسازی رشته سنگین بر روی رشته سبک شروع می‌شود. سپس تکثیر از رشته سنگین پیش می‌رود تا این که دو سوم مسیر را طی کند و سنتز رشته سبک، در خلاف جهت تکثیر رشته سنگین و در جهت ′۵ به سمت ′۳ آغاز می‌گردد. همانندسازی به صورت پیوسته از روی دو رشته در یک جهت انجام می‌شود. در تمامی روش‌های همانندسازی میتوکندری یک آغازگر توسط RNA پلی‌مراز میتوکندریایی ساخته می‌شود و DNA پلیمراز گاما نیز در سنتز مداخله دارد(۱۱). در روش مدل جابه‌جایی نامتقارن رشته، همانندسازی ژنوم میتوکندری از پروموتر رشته سبک برای شروع همانندسازی از رشته سنگین (OriH) در D-Loop استفاده می‌شود و آغازگرهای کوتاهی در منشا همانندسازی رشته سنگین به کمک پروموتر رشته سبک (LPS = Light strand promoter) توسط پلی‌مراز گاما ساخته می‌شود(۱۲). وقتی که دو سوم تکثیر از رشته سنگین انجام شد، رشته سبک در ناحیه رمزگذاری شده WANCY tRNA که تک رشته‌ای می‌باشد، شروع به همانندسازی می‌کند و تکثیر توالی ژنی میتوکندری ادامه می‌یابد تا این که همانندسازی دو رشته به اتمام رسد(۱۳). DNA پلی‌مراز گاما و نیز عوامل رونویسی ویژه مانند mtTFA (نام دیگر آن Tfam)، دو پروتئینی هستند که توسط هسته رمزدهی شده و سپس وارد میتوکندری می‌شوند. میتوکندری، هم چنین دارای پروتئین‌های دیگری مانند توپو ایزومراز نوع ۱ و ۲، DNA پریماز، پروتئین‌های متصل شونده به DNA تک رشته‌ای و هلیکاز می‌باشد(۱۴).

پویایی میتوکندری:

پویایی شامل دو فرآیند فیوژن و fission یا شکافت می‌باشد که fission یک رویداد داخلی برای قطعات و سازه‌های میتوکندری است در حالی که فیوژن نتیجه تعامل عناصر سطحی در فاز اولیه می‌باشد اما توسط غشا داخلی با پروسه پیچیده‌تری در ارگان‌های یکسانی ایجاد می‌شود. پویایی Dnm1/Drp1 یک هسته اصلی در مکانیسم تقسیم میتوکندری می‌باشد که در اطراف غشا میتوکندری با ایجاد ساختارهای مارپیچی هلیکسی باعث شکسته شدن غشا می‌گردند. GTPهای متصل شونده به این ساختار باعث برانگیخته شدن هیدرولیز GTP می‌شوند. متعاقباً با ایجاد تغییرات کنفرماسیونی در هلیکس باعث بریدگی کامل در میتوکندری می‌شود. Drp1 به عنوان تنظیم‌کننده در نقاط مختلف مسیر تقسیم، تغییر ایجاد کرده و در طول میتوز به تفکیک میتوکندری به سلول‌های دختری کمک می‌کند(۱۵). فسفریلاسیون Drp1 باعث اتصال به میکروتوبول‌ها، جدا شدن سلول‌های دختری در میتوکندری و ایجاد سیگنال‌های وابسته به سایکلین کیناز می‌شود. در

زمانی که سلول‌ها دچار فقر مواد مغذی‌اند، فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون در نقاط مختلف Drp1 منجر به افزایش طول دوره‌ی میتوزی خواهد شد که به نوبه خود میتوکندری را از اتوفاژی حفظ می‌کند(۱۶). با مطالعاتی بر آنالیز ساختاری اثر Drp1 بر MiD51 ، مشخص شد که ADP یک تنظیم کننده تقسیم میتوکندری است. بالانس بین فیوژن و Fission میتوکندری به تنظیم هموستازی و متابولیک بافت یا سلول مورد نظر بستگی دارد(۱۷). پدیده fission سبب تسهیل در نابودی میتوکندری‌های آسیب دیده و هدایت این اندامک‌ها به سمت پروسه میتوفاژی می‌گردد. پروتئین‌هایی که در fission دخالت دارند عبارتند از Drpe و fis1، که در صورتی که چرخه fission دچار نقص شد، فرآیند آپوپتوز رخ می‌دهد و کاهش این توازن با مرگ سلولی و آپوپتوز تنظیم می‌شود(۱۸).

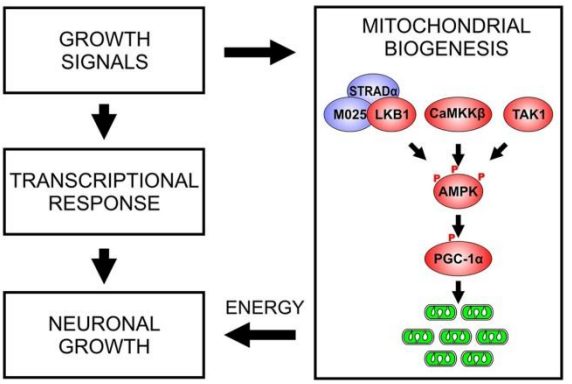
ویژگی‌های میتوکندری در G1-S :

میتوکندری‌ها از یک سری عناصر لوله‌ای واحد تشکیل شده که با فنوتیب طبیعی میتوکندری مطابقتی ندارد. وقایع خاصی برای میتوکندری در این برهه اتفاق نمی‌افتد. میتوکندری در این مرحله غشا خارجی و داخلی ادغام شده دارد و ماتریکس زیادی نیز دیده می‌شود که آزادانه بین عناصر میتوکندریایی دیده شده‌اند(۱۹). از اوایل تا اواخر G1 ، مصرف اکسیژن توسط میتوکندری گزارش شده و مجموعه ATP تولیدی در این فاز افزایش می‌یابد و دپلاریزاسیون میتوکندری در این مرحله به کمک P53 بلوک می‌شود. حضور هم‌یوغی زیاد میتوکندری، CyclinE را القا می‌کند و در سطح G1-S افزایش می‌یابد و سپس در فاز S هماهنگ با دیگر سایکلین‌ها کم می‌شود که این فرآیند اجازه می‌دهد این سایکلین نقش خاصی در فاز سنتز، از جمله شروع همانندسازی DNA داشته باشند(۲۰). میتوکندری در شروع میتوز و یا مرگ سلولی حالت قطعه قطعه و در حالت پاسخ به مواد مغذی، گرسنگی و استرس اکسیداتیو در یک سیناپس حالت هایپرفیوز به خود می‌گیرد. این تغییرات به طور کلی عملکرد میتوکندری را تنظیم می‌کند و اختلال در این فرآیند اثرات منفی بر روی عملکرد کلی سلول می‌گذارد(۲۱).

بیوژنز میتوکندری:

به فرآیند افزایش تعداد سلول‌های میتوکندریایی بیوژنز میتوکندری می‌گویند، که این امر خود مستلزم تعادل بین ادغام(fusion) و شکافت(fission) می‌باشد. بیوژنز میتوکندریایی برای رخدادهایی هم چون تولید انرژی، سوخت و ساز سلول، تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS)، سیگنالینگ کلسیم، چرخه پیری و مرگ سلولی ضروری است. بیوژنز میتوکندری چرخه‌ای است که از بدو تولد وجود دارد و از تنفس هوازی بافت‌های گوناگون بدن نوزاد، پس از تولد شروع می‌شود. اگر چه مسیر کامل کنترل بیوژنز میتوکندری به وضوح روشن نشده اما پیشرفت‌های زیادی در شناسایی کلیدهای اصلی در چند سال گذشته معرفی شده است(۲۲). پروتئین‌های کدگذاری شده میتوکندری که در ژنوم هسته‌ای بیان می‌شوند، در فسفوریلاسیون اکسیداتیو، بیوسنتز آهن و ورود پروتئین‌های میتوکندری نقش دارند. رونویسی و همانندسازی mtDNA توسط عوامل رونویسی و کواکتیویتورهای رونویسی تنظیم می‌شود. رایج‌ترین فاکتورهای رونویسی که پروموتر ژن‌های میتوکندری را فعال می‌کنند شامل ژن‌هایی هم چون ژن فاکتور هسته‌ای تنفسی ۱ و ۲ (Nuclear respiratory factor 1 and 2) و گیرنده مربوط به استروژن و خانواده گیرنده کواکتیویتور گاما برای تکثیر پراکسی زوم(Proliferator-activated receptor gamma coactivator 1)(PGC-1) از جمله PGC-1α و PGC-1β هستند. این خانواده از کواکتیویتورها، چند مسیر سوخت و ساز بدن مانند تنفس سلولی، ترموژنز و متابولیسم گلوکز در کبد را تنظیم می‌کند(۲۳). اگر چه این کواکتیویتورها بیوژنز میتوکندری را تحریک می‌کنند، PGC-1α به طور عمده در تنظیم گلوکونئوژنز و PGC-1β در تنظیم بتا–اکسیداسیون اسیدهای چرب دخالت دارد. سریواستاوا و مورائس در تحقیقی اظهار نمودند که بیان بیش از حد PGC-1α و PGC-1β با افزایش عملکرد تنفس در سلول‌ها با جهش در DNA میتوکندریایی همراه است(۲۵، ۲۴). میزان بیان و مقدار فعالیت PGC-1α توسط گروه متنوعی از فاکتورهای بالادست مورد تعدیل قرار می‌گیرد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به SIRT1 و AMPK

(Activated Protein Kinase) اشاره کرد. با توجه به نقش کلیدی PGC-1α در بیوژنز میتوکندری، هر گونه تغییر در بیان و یا عملکرد این مولکول باعث نقص عملکرد یا پاتوژنز بیماری‌ها خواهد شد(شکل ۱).



شکل ۱: مسیرهای سیگنال‌های رشد فعال CaMKKβ، LKB1-STRAD یا TAK1 از طریق احیای AMPK-PGC-1α-NRF1 در بیوژنز میتوکندری همکاری دارند.

در عضله اسکلتی، انجام ورزش استقامتی باعث افزایش تعداد میتوکندری می‌شود که به واسطه مقدار کلسیم داخل سلولی در طول فیبرهای انقباضی افزایش می‌یابد. این فرآیند توسط بیان هماهنگ ژن‌های هسته‌ای و میتوکندری تنظیم می‌شود و فعال‌سازی PGC-1α را درگیر می‌کند(۲۶). افزایش سطح کلسیم داخل سلولی باعث فعال شدن پروتئین کیناز سیتوپلاسمی مانند کلسیم/کالمودولین وابسته به پروتئین کیناز(CaMK) یا پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود که به نوبه خود باعث تحریک بیان چندین ژن هسته‌ای و میتوکندری می‌گردد(۲۷). در نهایت افزایش PGC-1α را در پی خواهد داشت. علاوه بر p38 MAPK ، AMPK و ATF-2 (Activating Transcription Factor-2) در فسفوریلاسیون و القای بیان PGC-1α نیز نقش دارد(۲۸). به غیر از فسفوریلاسیون، یکی دیگر از تغییرات پس از ترجمه که در تنظیم PGC-1α دخالت دارد، داستیلاسیون توسط SIRT1 در طول فقر مواد غذایی است که به واسطه اکسیداسیون چربی بیان ژن میتوکندری را افزایش می‌دهد(۲۹). میتوکندری در سلول‌های طبیعی Mito–NRK نامیده می‌شود که به سرعت در حال تغییر حالت از فرم رشته‌ای و پراکنده در تکثیر سلولی می‌باشند و باعث توقف چرخه سلولی در مراحل مختلف می‌شوند. در مرحله میتوز صدها میتوکندری در سراسر سیتوپلاسم توزیع شده است. در G0 میتوکندری به دو صورت رشته‌ای و تکه تکه‌ای و در گذر از فاز G1 به S میتوکندری به صورت شبکه‌ای گسترده از عناصر لوله‌ای دیده می‌شود. در G1 با ظاهری تکه‌ای و در مرحله‌ی S و M-G2 با ظاهری حد واسط قطعه قطعه‌ای دیده می‌شود. به نظر می‌رسد این تغییرات با پروسه‌ی چرخه‌ی سلولی هماهنگ شده است(۳۰).

بیوژنز میتوکندری و تکامل:

تفاوت برجسته پروکاریوتی و یوکاریوتی در این است که یوکاریوت‌ها دارای یک ژنوم در یک پوشش هسته‌ای با خلل و فرج و بیشتر آن‌ها دارای میتوکندری هستند. پژوهش‌های ۳۰ سال گذشته تا حد زیادی فرضیه میتوکندری به عنوان Endosymbiont یک یوکاریوت اولیه را تثبیت کرده است. این نظریه ادعا می‌کند که پروتویوکاریوت‌ها در ابتدا بدون میتوکندری بوده‌اند و این ارگانیسم سپس به وسیله اندوسیتوز در پروتئوباکتریوم‌ها اسیر شد و پس از یک رابطه هم‌زیستی و حذف ژن‌های اضافی و انتقال دادن ژن‌ها از باکتری به هسته، منجر به توزیع ژنوم بین دو ژنوم متفاوت شدند(۳۱). پس از آن یوکاریوت‌ها به سرعت تکامل یافته شدند و سناریو جدیدتر Big Bang آغاز شد. این سناریو شامل ادغام دو نوع باکتری بی‌هوازی آرکئو باکتری‌ها(باکتری میزبان) و پروتئو باکتری‌ها بود که با یکدیگر همزیست شدند و یوکاریوت اولیه شکل گرفت و پروتئو باکتری‌ها به میتوکندری تبدیل شدند(۳۲). تکثیر سلولی یک فعالیت پر انرژی است که توسط چک پوینت‌های چرخه سلولی کنترل می‌شود. انتقال از یک مرحله به مرحله دیگر توسط سایکلین‌های خاص فعال و غیر فعال‌سازی توسط کینازهایی به نام CDKها انجام می‌شود، تکثیر کنترل نشده سلول یکی از علایم سرطان است. سلول‌هایی که چرخه سلولی متوقف شده دارند، در مرحله‌ی G1/S می‌توانند دوباره فعال شوند(۳۴، ۳۳). در واقع سلول با مهار

فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری و با محدود شدن گلوکوز در دسترس و یا از طریق تغییرات متعادل کننده ژنتیکی میتوکندری، می‌تواند چرخه سلولی را در مرحله‌ی G1 متوقف کند. توقف در مرحله G1/S توسط چک پوینت مربوط به AMPK کنترل می‌شود که یک سنسور متابولیسم انرژی در سلول یوکاریوتی است. فعال‌سازی AMPK، فسفریلاسیون P53 را در Ser15 ارتقا می‌دهد که ورود سلول‌ها به فاز G1 وابسته به فعالیت میتوکندری است و به کمک انرژی غیر تنفسی پشتیبانی می‌شود. در بسیاری از سلول‌های پستانداران سایکلین D1 در فعال‌سازی و عدم فسفریلاسیون پروتئین رتینوبلاستوما دخالت دارند که باعث ورود سلول به فاز S می‌شود و فعالیت میتوکندری را مهار و فعالیت NRF1 را سرکوب می‌کند(۳۶، ۳۵). تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی اثر خود بر فعالیت میتوکندریایی را در بیماری‌های انسانی با فنوتیپ‌های متفاوتی نشان می‌دهند. در روند فسفریلاسیون اکسیداتیو، ATP از ADP و Pi به کمک $ATP\text{-}H^+$ سنتتاز ساخته می‌شود، که یک موتور چرخشی با بهره‌گیری از نیروی الکتروشیمیایی پروتون توسط زنجیره تنفسی ایجاد می‌شود. فعالیت $ATP\text{-}H^+$ سنتتاز میتوکندری در زیر واحد β محلول در آب پروتئین F ATPase ($\beta\text{-}F1^-$) واقع شده است که در ژنوم هسته کدگذاری و تنظیم بیان آن در سطح ترجمه انجام می‌شود. بیوژنز سلولی یک واقعه پیچیده سلولی است که نیاز به بیان هماهنگ دو ژنوم جدا از هم را دارد(۳۸، ۳۷).

بیوژنز پروتئین‌های حامل میتوکندری:

حدود ۹۵٪ پروتئین‌های موجود در این اندامک، در هسته کدگذاری و در سیتوزول ترجمه و تکثیر شده و به میتوکندری اجازه‌ی ورود می‌یابند. پروتئین‌های میتوکندری به کمک سیگنال‌های خاص میتوکندری هدف‌گذاری می‌شوند(۳۹).

با توجه به موقعیت پروتئین در میتوکندری (ماتریس، غشاء داخلی میتوکندری، فضای بین یا غشای میتوکندری خارجی) مسیرهای ورود پروتئین متفاوت می‌باشد که در این مقاله مروری به صورت مختصری به هر کدام می‌پردازیم(۴۰).

ارتباطات میتوکندری و هسته:

پاسخ به محرک‌های مختلف از قبیل تغییر در حرارت، فقدان مواد غذایی، تولید انرژی، تغییرات هورمونی و هم چنین هموستاز طبیعی در پستانداران، نیاز به عملکرد به موقع از هر دو ژنوم میتوکندری و هسته‌ای دارد. این پاسخ شامل سیگنال‌های دریافتی از هسته به میتوکندری و بالعکس می‌باشد. سیگنال هسته‌ای به میتوکندری شامل فعال شدن فاکتورهای رونویسی خاصی می‌باشد که تنظیم‌کننده بیان ژن‌های میتوکندری است و منجر به بیوژنز میتوکندری می‌شود، در حالی که سیگنال میتوکندری به هسته که به عنوان سیگنال‌دهی وارونه نامیده می‌شود، حالت عملکردی میتوکندری مثل نقص در فسفوریلاسیون اکسیداتیو، کاهش مقدار ATP، جهش mtDNA و هیپوکسی را برانگیخته می‌کنند(۴۱). علاوه بر این، استرس میتوکندری در مقابله با شوک حرارتی یا کاهش سطح پروتئین‌های خاصی می‌تواند آغازی برای پاسخ های هسته‌ای باشد. مکانیسم‌های درگیر در سیگنالینگ رتروگراد به خوبی قابل درک نیستند، اگر چه در مخمر تعدادی از رونویسی‌های فعال واسطه به مسیر سیگنالینگ رتروگراد شناسایی شده‌اند(۴۲).

تقسیم میتوکندری و فیوژن؛ تنظیم اتصالات بین میتوکندری‌ها:

فعالیت آنتاگونیستی تقسیم میتوکندری و فیوژن یکی از عملکردهای اساسی میتوکندری است. تقسیم میتوکندری به حمل و نقل، توزیع و فرآیند تخریب بیشتر به کمک اندامک‌ها کمک می‌کند که این تقسیم‌های پویای میتوکندری به وسیله پروتئین‌های دینامیکی انجام می‌شود. این پروتئین جزو خانواده GTPase می‌باشد و خودآرایی وابسته به GTP دارند. وظیفه این پروتئین، هیدرولیز GTP با تغییراتی در عرض غشا می‌باشد(۴۳). DRPها (Dynamin-related protein ; DRPSs) در مخمر به نام Dnm1 و در پستانداران به نام Drp1 شناخته شده است که از شکسته شدن غشای میتوکندری شکل می‌گیرند(۴۴). در مطالعاتی نشان داده شده است که کمبود ناشی از DRP1 القا شده توسط هایپر فیوز میتوکندری، باعث ایجاد استرس

در هماهنگسازی، آسیب DNA در ATM/chk2 ، ATR/chk1، آسیب در ATM کیناز وابسته به چک پوینت G2/M و آنوپلوییدی در P53 می‌شود. پروتئین‌های مختلفی در فیوژن از جمله Mfn1 (Mitofusion1)، Mfn2 (Mitofusion2) و OPA1 (Optic Atrophy 1) دخالت دارند. میتوفیوزین‌ها در غشای خارجی و OPA1 در جوش خوردن غشای داخلی میتوکندری دخالت دارد. جهش‌های مختلف در میتوفوزین‌ها منجر به بروز بیماری‌های مختلفی از جمله دیابت نوع ۲ می‌شود(۴۵).

بیوژنز میتوکندری و سرطان:

در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها، جهش‌های سوماتیک و رده زایشی DNA میتوکندری وجود دارد که شامل انواع سرطان‌ها مانند آدنوکارسینوم‌های کلیه، سلول‌های کولون، تومورهای سر و گردن، تومورهای آستروسیتیک، تومورهای تیروئید، تومورهای سینه، تومورهای تخمدان، نوروبلاستوماها و انکوسیتوماها می‌باشد(۴۶).

هم چنین جهش‌های DNA میتوکندری(حذف، جایگزینی، نقطه‌ای و بازآرایی) در سرطان‌ها رخ می‌دهند. میتوکندری‌ها به عنوان منبع پیام‌رسان و نیروگاه سلول‌ها محسوب می‌شوند و در آپوپتوز(مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) و متابولیسم سلولی نقش مهمی دارند در نتیجه دارای DNA مخصوص به خود هستند که برخی از پروتئین‌های مورد نیاز در تامین انرژی سلول را کد می‌کنند(۴۷).

محققان برای یافتن ارتباط بین کاهش میزان mDNA و متاستاز سلول‌های سرطانی، به کمک روش‌های مختلف شیمیایی و ژنتیکی، mDNA سلول‌ها را کاهش داده که کاهش mDNA باعث تغییراتی در متابولیسم سلول‌ها می‌شود و حتی سلول‌های طبیعی نیز حالت تهاجمی پیدا کرده و بسیار شبیه سلول‌های سرطانی می‌گردند. این سلول‌ها ویژگی خود نوسازی(self-renewal) از خود نشان داده و مارکرهای زیستی سلول‌های بنیادی مانند سرطان سینه را در سطح خود بیان می‌کنند. به عقیده پژوهشگران کسب چنین ویژگی‌هایی به سلول‌ها جهت بقا و مهاجرت به سایر قسمت‌ها کمک می‌کند(۴۸).

پروتئین‌های ماتریکس:

این پروتئین‌ها در ریبوزوم‌های سیتوپلاسمی به عنوان پیش‌ساز ساخته می‌شوند و حاوی یک سیگنال هدف در انتهای ترمینال آمین هستند. راه ورود برای بیشتر پروتئین‌های میتوکندریایی، ترانس لوکاز غشای خارجی می‌باشد که تقریباً چهار مسیر مجزای دسته‌بندی پروتئین از کمپلکس TOM (Translocase of the outer membrane) منشعب می‌شوند و دیگری ترانس لوکاز واقع در غشاء داخلی میتوکندری می‌باشد. زیر واحدهای Tom20 و Tom22 وظیفه شناسایی پروتئین‌های انتقال را بر عهده دارند و پس از آن پروتئین‌ها به سمت کانال Tom40 هدایت می‌شوند که یک کانال عمومی است. پس از عبور پروتئین از این کانال‌ها و هنگام ورود به سیتوزول Hsc که از تا خوردن پروتئین جلوگیری می‌کند، از پروتئین رها می‌شود(۴۹). پروتئین‌ها در نهایت به کانال‌های غشا داخلی می‌رسند. مهم‌ترین آن‌ها Tim23 و Tim17 (Translocase of the inner membrane) می‌باشد که پروتئین را به داخل ماتریکس می‌کشد و پس از آن توالی پپتیدی سیگنالی که در انتهای پروتئین است توسط نوعی پروتئاز جدا می‌شود و پروتئین‌ها ساختار فضایی و تا خوردگی طبیعی خود را، معمولاً با صرف ATP به دست می‌آورند(۵۰).

پروتئین‌های غشای داخلی:

معمولاً پروتئین‌های غشای داخلی در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند و به سه روش وارد میتوکندری می‌گردند. راه اول: معمولاً این نوع پروتئین‌ها دارای ۲ سیگنال پپتید در انتهای آمینی خود می‌باشند. اولین نشانه توسط Tom20/22 شناسایی می‌شود و توالی نشانه بعدی توسط Tim40 شناسایی و وارد Tim23/17 می‌شود. این پروتئین‌ها با قطع یکی از سیگنال‌های پپتیدشان اجازه‌ی ورود کامل به ماتریکس را ندارند. راه دوم: مانند مسیر اول است ولی این پروتئین‌ها کاملاً وارد ماتریکس می‌شوند. راه سوم: بر خلاف دو مسیر بالا توالی سیگنال پپتید برای ماتریکس ندارند. ولی چند توالی متفاوت در ساختار درونی خود دارند. برای عبور از غشای خارجی از Tom22/70 و پس از آن از کانال Tom40 عبور کرده و

هنگامی که به غشای داخلی رسید، از کانال Tim22/54 گذشته و وارد ماتریکس می‌شود(۵۱).

پروتئین‌های غشای خارجی:

پروتئین‌های این دسته دارای دو سیگنال پپتید در انتهای آمینی می‌باشند، که یک توالی پپتید برای انتقال یافتن به ماتریکس و دیگری سیگنال توقف برای قرار گرفتن در غشای خارجی است. روند این چرخه بدین صورت است که پروتئین ابتدا از Tom40 می‌گذرد و با کمپلکس SAM ادغام می‌شود تا بتواند در غشای خارجی در جایگاه خود قرار گیرد(۵۲).

مواد و روش‌ها

به دلیل اهمیت ارتباط میتوکندری با عواملی از جمله سرطان، پروتئین‌های ماتریکس، چرخه سلولی و تکامل، در این مقاله مروری به بررسی ابعاد مختلف ارتباط میتوکندری با این عوامل و هم چنین مطالعه‌های پیرامون آن‌ها که بالغ بر ۵۲ مقاله می‌باشد، پرداخته شده است. مطالعه‌های مورد نظر از پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Scopus، NCBI و SID با کلید واژه‌های میتوکندری، دفاع سلولی و DNA میتوکندریایی جستجو شدند. بر اساس معیار نیوکاسل اتاوا، مطالعاتی که امتیاز ۶ و یا بیشتر گرفتند، وارد مطالعه شدند.

نتیجه‌گیری

درون سلول، میتوکندری هم منبع تولید و هم هدف اثر رادیکال‌های آزاد اکسیژن است که سبب ایجاد اختلال در فعالیت این اندامک می‌شوند. میتوکندری مهم‌ترین منبع تامین انرژی سلول از طریق چرخه تری کربوکسیلیک اسید و زنجیره انتقال الکترون است و آسیب میتوکندری، سبب ایجاد اختلال در فعالیت این دو زنجیره شده، میزان تولید انرژی کاهش و تولید رادیکال‌های آزاد افزایش پیدا می‌کند. کاهش انرژی و کارکرد نامناسب میتوکندری از اتفاقات اولیه در بیماری‌هایی نظیر آلزایمر است و سوء عملکرد میتوکندری هم در نورون‌ها و هم آستروسیت‌ها مشاهده می‌شود. بیوژنز میتوکندری یکی از روش‌های دفاعی سلول در برابر استرس اکسیداتیو است که نقش محافظتی برای سلول دارد. استرس اکسیداتیو که ناشی از برهم خوردن تعادل بین ایجاد رادیکال‌های فعال و خنثی شدن آن‌ها توسط آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است، از عوامل مهم ایجاد و پیشرفت بیماری‌های نورودژنریتیو می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد می باشد. بدین‌وسیله از همکاری و مساعدت کتابخانه و واحد کامپیوتر دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد جهت همکاری در جستجوی مقالات، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

1- Sarzi E, Rötig A. Mitochondrial genome instability and associated diseases. Med Sci (Paris) 2010; 26(2): 171-6. [Article in French]
2- Johri A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. J Pharmacol Exp Ther 2012; 342(3): 619-30.
3- Guan G, Wang H, Liang W, Cao C, Tao L, Naseem S, *et al*. The mitochondrial protein Mcu1 plays important roles in carbon source utilization, filamentation, and virulence in Candida albicans. Fungal Genet Biol 2015; 81: 150-9.
4- Holmlund T, Farge G, Pande V, Korhonen J, Nilsson L, Falkenberg M. Structure-function defects of the twinkle amino-terminal region in progressive external ophthalmoplegia. Biochim Biophys Acta 2009; 1792(2): 132-9.
5- Hudson G, Deschauer M, Busse K, Zierz S, Chinnery PF. Sensory ataxic neuropathy due to a novel C10Orf2 mutation with probable germline mosaicism. Neurology 2005; 64(2): 371-3.
6- Copeland WC. Inherited Mitochondrial Diseases of DNA Replication. Annu Rev Med 2008; 59: 131-46.
7- Fukasawa Y, Tsuji J, Fu SC, Tomii K, Horton P, Imai K. MitoFates: improved prediction of mitochondrial targeting sequences and their cleavage sites. Mol Cell Proteomics 2015; 14(4): 1113-26.
8- Wang C, Lu J, Lang Y, Liu T, Wang X, Zhao X, *et al*. Two novel AGXT mutations identified in primary hyperoxaluria type-1 and distinct morphological and structural difference in kidney stones. Sci Rep 2016; 6: 33652.
9- Wang S, Wang F, Shi X, Dai J, Peng Y, Guo X, *et al*.

Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk - A meta-analysis. Eur J Cancer 2009; 45(16): 2874-81.
10- Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. Nat Rev Genet 2012; 13(12): 878-90.
11- Schapira AH. Mitochondrial diseases. Lancet 2012; 379(9828): 1825-34.
12- Payne BA, Wilson IJ, Yu-Wai-Man P, Coxhead J, Deehan D, Horvath R, *et al*. Universal heteroplasmy of human mitochondrial DNA. Hum Mol Genet 2013; 22(2): 384-90.
13- Hirst J. Why does mitochondrial complex I have so many subunits? Biochem J 2011; 437(2): e1-3.
14- Smith PM, Fox JL, Winge DR. Biogenesis of the cytochrome bc(1) complex and role of assembly factors. Biochim Biophys Acta 2012; 1817(2): 276-86.
15- Arakaki N, Nishihama T, Owaki H, Kuramoto Y, Suenaga M, Miyoshi E, *et al*. Dynamics of mitochondria during the cell cycle. Biol Pharm Bull 2006; 29(9): 1962-5.
16- Ostojić J, Panozzo C, Lasserre JP, Nouet C, Courtin F, Blancard C, *et al*. The energetic state of mitochondria modulates complex III biogenesis through the ATP-dependent activity of Bcs1. Cell Metab 2013; 18(4): 567-77.
17- Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. Genes Dev 2004; 18(4): 357-68.
18- Lin J, Tarr PT, Yang R, Rhee J, Puigserver P, Newgard CB, *et al*. PGC-1beta in the regulation of hepatic glucose and energy metabolism. J Biol Chem 2003; 278: 30843-8.
19- Ferramosca A, Zara V. Biogenesis of mitochondrial carrier proteins: Molecular mechanisms of import into mitochondria. Biochimica et Biophysica Acta 2013; 1833(3): 494-502.
20- Paschen SA, Waizenegger T, Stan T, Preuss M, Cyrklaff M, Hell K, *et al*. Evolutionary conservation of biogenesis of beta-barrel membrane proteins. Nature 2003; 426(6968): 862-6.
21- Wiedemann N, Kozjak V, Chacinska A, Schonfisch B, Rospert S, Ryan MT, *et al*. Machinery for protein sorting and assembly in the mitochondrial outer membrane. Nature 2003; 424(6948): 565-71.
22- Ryan MT, Hoogenraad NJ. Mitochondrial-nuclear communications. Annu Rev Biochem 2007; 76: 701-22.
23- Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial Fusion Protects against Neurodegeneration in the Cerebellum. Cell 2007; 130: 548-62.
24- Calvo SE, Clauser KR, Mootha VK. MitoCarta2.0: an updated inventory of mammalian mitochondrial proteins. Nucleic Acids Res 2016; 44(D1): D1251-7.
25- Sun J, Brown TT, Samuels DC, Hulgan T, D'Souza G, Jamieson BD, *et al*. The Role of Mitochondrial DNA Variation in Age-Related Decline in Gait Speed Among Older Men Living With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis 2018; 67(5): 778-84.
26- Shevtsov S, Nevo-Dinur K, Faigon L, Sultan LD, Zmudjak M, Markovits M, *et al*. Control of organelle gene expression by the mitochondrial transcription termination factor mTERF22 in Arabidopsis thaliana plants. PLoS One 2018; 13(7): e0201631.
27- Clausen AR, Lujan SA, Burkholder AB, Orebaugh CD, Williams JS, Clausen MF, *et al*. Tracking replication enzymology *in vivo* by genome-wide mapping of ribonucleotide incorporation. Nat Struct Mol Biol 2015; 22(3): 185-91.
28- Fusté JM, Wanrooij S, Jemt E, Granycome CE, Cluett TJ, Shi Y, *et al*. Mitochondrial RNA polymerase is needed for activation of the origin of light-strand DNA replication. Mol Cell 2010; 37(1): 67-78.
29- Wanrooij S, Fusté JM, Farge G, Shi Y, Gustafsson CM, Falkenberg M. Human mitochondrial RNA polymerase primes lagging-strand DNA synthesis *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(32): 11122-7.
30- Neupert W, Herrmann JM. Translocation of proteins in to mitochondria. Annu Rev Biochem 2007; 76: 723-49.
31- Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR, Chan A, Casey R, Ferreira P, *et al*. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. J Med Genet 2006; 43: 385-93.
32- Diaz F, Moraes CT. Mitochondrial Biogenesis and Turnover. Cell Calcium 2008; 44(1): 24-35.
33- Sato T, Esaki M, Fernandez JM, Endo T. Comparison of the protein-unfolding pathways between mitochondrial protein import and atomic-force microscopy measurements. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 17999-8004.
34- Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection. Biochim Biophys Acta Bioenerg 2017; 1858(8): 602-14.
35- Yi HS, Chang JY, Shong M. The mitochondrial unfolded protein response and mitohormesis: a perspective on metabolic diseases. J Mol Endocrinol 2018; 61(3): R91-R105.
36- Zhang C, Yuan XR, Li HY, Zhao ZJ, Liao YW, Wang XY, *et al*. Downregualtion of dynamin-related protein 1 attenuates glutamate-induced excitotoxicity via regulating mitochondrial function in a calcium dependent manner in HT22 cells. Biochem Biophys Res Commun 2014; 443(1): 138-43.
37- Lobet E, Willemart K, Ninane N, Demazy C, Sedzicki J, Lelubre C, *et al*. Mitochondrial fragmentation affects neither the sensitivity to TNFα-induced apoptosis of Brucella-infected cells nor the intracellular replication of the bacteria. Sci Rep 2018; 8(1): 5173.
38- Tang WX, Wu WH, Qiu HY, Bo H, Huang SM. Amelioration of rhabdomyolysis-induced renal mitochondrial injury and apoptosis through suppression of Drp-1 translocation. J Nephrol 2013; 26(6): 1073-82.
39- Naghdi S, Slovinsky WS, Madesh M, Rubin E, Hajnóczky G. Mitochondrial fusion and Bid-mediated mitochondrial apoptosis are perturbed by alcohol with

distinct dependence on its metabolism. Cell Death Dis 2018; 9(10): 1028.
40- Bocca C, Kane MS, Veyrat-Durebex C, Chupin S, Alban J, Kouassi Nzoughet J, *et al*. The Metabolomic Bioenergetic Signature of Opa1-Disrupted Mouse Embryonic Fibroblasts Highlights Aspartate Deficiency. Sci Rep 2018; 8(1): 11528.
41- Dudek J, Rehling P, van der Laan M. Mitochondrial protein import: common principles and physiological networks. Biochimica et Biophysica Acta 2013; 1833(2): 274-85.
42- Ruegsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. J Clin Invest 2018; 128(9): 3671-81.
43- Carelli V, Maresca A, Caporali L, Trifunov S, Zanna C, Rugolo M. Mitochondria: Biogenesis and mitophagy balance in segregation and clonal expansion of mitochondrial DNA mutations. Int J Biochem Cell Biol 2015; 63: 21-4.
44- Jager S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 12017-22.
45- Lee S, Kim S, Sun X, Lee JH, Cho H. Cell cycle-dependent mitochondrial biogenesis and dynamics in mammalian cells. Biochem Biophys Res Commun 2007; 357: 111-7.
46- Arshi A, Ghahramani Seno MM, Ansari H, Doosti A, Khoramian M, Sazgar H. Evaluation of expression levels of GAS5 and NEAT1 lncRNAs in breast cancer samples using RT-qPCR. Armaghane Danesh 2016; 21(3): 278-89. [Article in Farsi]
47- Mozaffari E, Doosti A, Arshi A, Faghani M. Association of COX-2 Promoter Polymorphisms-765G/C and -1195A/G with Migraine. Iran J Pub Health 2016; 45(12): 1625-35.
48- Mozaffari E, Doosti A, Nemati R, Faghani M, Arshi A, Makhlooei M. Association of COX-2-765G→C Gene Polymorphism and Migraine in Iranian Populations. Inter J Rev in Life Sci 2015; 5(8): 232-8.
49- Nochez Y, Arsene S, Gueguen N, Chevrollier A, Ferré M, Guillet V, *et al*. Acute and late-onset optic atrophy due to a novel OPA1 mutation leading to a mitochondrial coupling defect. Mol Vis 2009; 15: 598-608.
50- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Jou MJ, Acuna-Castroviejo D. Melatonin Mitigates Mitochondrial Meltdown: Interactions with SIRT3. Int J Mol Sci 2018; 19(8): E2439.
51- Picard M, McEwen BS. Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual Framework. Psychosom Med 2018; 80(2): 126-40.
52- Shutt TE, Gray MW. Bacteriophage origins of mitochondrial replication and transcription proteins. Trends Genet 2006; 22: 90-5.

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2019; 16(2): 149-159

Review Article

A Review of Mitochondrial Biogenesis and Cellular Response

Noshadi E.[1], Arshi A.[2], Mahmoudi E.[3], Jamshidian H.[4,5], Dehghani-Samani M.[6], Hashemzehi R.[1], Fadaei M.[7]

[1]Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
[2]Young Researchers and Elite Club, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
[3]Young Researchers and Elite Club, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[4]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran
[5]Isfahan Blood Transfusion Center, Isfahan, Iran
[6]Faculty of Basic Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[7]Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, Iran

Abstract

Background and Objectives

Mitochondrial biogenesis is a complex process involving the coordinated expression of mitochondrial and nuclear genes, the import of the products of the latter into the organelle and turnover of this process. Mitochondrial malfunction or defects in any of the many pathways involved in mitochondrial biogenesis can lead to degenerative diseases and possibly play an important part in aging.

Materials and Methods

Because of the mitochondrial relationship with some factors such as matrix proteins, cell cycle and evolution, in this review article we examined the mitochondrial relationship with these factors and mechanisms. The data were extracted from NCBI and SID databases.

Results

Changes and mutations in mitochondria are common in most of the molecular processes and important diseases including cancer, but these mutations do not result in mitochondria deactivation. Investigating these pathways helps us to identify and treat diseases such as cancer.

Conclusions

The mitochondria is the most important source of cellular energy supply, and mitochondrial damage can interfere with cellular activity and reduce the amount of energy produced and increase the production of free radicals. Mitochondria biogenesis is one of the protective methods of the cell against oxidative stress, which has a cell protective role.

Key words: Mitochondria, Organelle Biogenesis, DNA

Received: 6 Aug 2018
Accepted: 14 Nov 2018

Correspondence: Arshi A., MSc in Genetics. Young Researchers and Elite Club, Najafabad Branch, Islamic Azad University.
P.O.Box: 517, Najafabad, Iran. Tel: (+9831) 32607071; Fax: (+9831) 32607071
E-mail: *asghararshi@yahoo.com*