



**TURUN  
YLIOPISTO**

## **Reitit solukuolemaan**

Biokemia, LuK-tutkielma

Laatija:  
Johanna Vainio

8.1.2025

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## Kandidaatintutkielma

**Oppiaine:** LuK-tutkielma, Biokemia

**Tekijä:** Johanna Vainio

**Otsikko:** Reitit solukuolemaan

**Ohjaaja:** Jarmo Käpylä

**Sivumäärä:** 20 sivua

**Päivämäärä:** 8.1.2025

Solukuoleman alkuperäinen tarkoitus on poistaa vaurioituneet solut, joista voi olla haittaa koko organismille. Tutkimuksen myötä on ymmärretty, että solukuolemalla on tärkeä merkitys kasvussa, kehityksessä ja elimistön tasapainon säilyttämisessä. Pahimmillaan solukuoleman epäonnistuminen aiheuttaa sairastumisen. Sairauksia, joihin solukuolema on yhdistetty, ovat syöpä, autoimmuunisairaudet ja neurodegeneratiiviset sairaudet.

Solut voivat kuolla erilaisia reittejä pitkin. Karkeasti reitit on jaoteltu ohjelmoituihin ja satunnaisiin solukuolemiin. Ohjelmoitu solukuolema on usein solun normaaliin kehitykseen liittyvä tai vaste ympäristön muutoksiin solussa tai sen ulkopuolella. Satunnainen solukuolema aiheutuu ärsykkeen provosoimasta solurakenteen romahtamisesta ja johtaa kontrolloimattomaan solukuolemaan, joka usein aiheuttaa myös tulehdusreaktion. Ohjelmoiduista solukuolemista tunnetuin on apoptoosi. Tämän lisäksi tässä tutkielmassa kerrotaan nekroptoosista ja pyroptoosista, jotka ovat myös ohjelmoituja solukuoleman reittejä. Satunnaisista solukuoleman reiteistä esitellään eksitotoksisuus, ferroptoosi, lysosomaalinen solukuolema, mitoottinen katastrofi, kuproptoosi ja entoosi.

Erilaisia solukuoleman reittejä tutkitaan paljon ja tutkimus liittyy suurelta osin erilaisten sairauksien hoitoon. Esimerkiksi syöpäsolu pystyy estämään ohjelmoidun solukuoleman, jolloin se jatkaa jakaantumistaan muodostaen syöpäkasvaimen. Autoimmuunisairaus puhkeaa, kun epäonnistutaan poistamaan apoptoosin kautta autoreaktiivinen solu. Sairauksien ja solukuoleman mekanismien välisen yhteyden tutkimus mahdollistaa uudenlaisten lääkkeiden kehittämisen esimerkiksi syöpää vastaan.

**Avainsanat:** solukuolema, apoptoosi, satunnainen, ohjelmoitu, syöpä

# **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Ohjelmoitu solukuolema</b>	<b>6</b>
2.1	Apoptoosi	6
2.2	Nekroptoosi	8
2.3	Pyroptoosi	9
<b>3</b>	<b>Ei-ohjelmoitu solukuolema</b>	<b>12</b>
3.1	Eksitotoksisuus	12
3.2	Ferroptoosi	13
3.3	Lysosomaalinen solukuolema	15
3.4	Mitoottinen katastrofi	16
3.5	Kuproptoosi	16
3.6	Entoosi	17
<b>4</b>	<b>Solukuoleman merkitys</b>	<b>19</b>
4.1	Syöpä	19
4.2	Autoimmuunisairaudet	20
4.3	Neurodegeneratiiviset sairaudet	20
	<b>Lähteet</b>	<b>22</b>

# 1 Johdanto

Solukuolema havaittiin ensimmäisen kerran 1800-luvulla, mutta kokeelliset tutkimukset aloitettiin vasta 1900-luvun puolivälissä (Khosravi-Far ja White 2008). Vuoteen 1990 mennessä oli saatu selville ohjelmoidun solukuoleman geneettinen perusta ja ensimmäiset komponentit. Komponenteista ensimmäisinä tunnistettiin kaspasi-3, BCL-2 ja Fas. Tutkimuksen ansioista on ymmärretty, että reittejä solukuolemaan on erilaisia. Tutkittavaa on vielä jäljellä esimerkiksi siitä, miten solu valitsee reittinsä kuolemaan.

Solukuolema on välttämätön tapahtuma monisoluisten eliöiden toiminnassa ja kehityksessä (Umansky 1982). Sen alkuperäinen tehtävä oli poistaa vaurioituneet solut, jotka olivat vahingollisia koko eliölle. Myöhemmin solukuolema mahdollisti eukaryoottien evoluution kehityksen monimutkaisen morfogeneesin avulla, missä säädellään lukuisten solujen kuolemaa eri alkiokehityksen vaiheissa.

Solukuolema on tärkeää normaalille tasapainolle elimistössä (Lockshin ja Zakeri 2007). Joka päivä kuolee miljardeja soluja, joista suurin osa on punasoluja. Lisäksi ihon ja ruuansulatuskanavan limakalvon solut uusiutuvat nopeasti.

Monien kroonisten sairauksien on havaittu aiheutuvan ongelmista geeneissä, jotka vaikuttavat solukuolemaan (Lockshin ja Zakeri 2007). Myös sairauksissa, joissa ei ole geneettistä taustaa, on havaittu olevan ongelmia solukuolemassa. Neurodegeneratiiviset sairaudet, autoimmuunisairaudet, hedelmättömyys, infarktit ja iskemiat sekä monet muut patologiset tilat johtuvat usein solukuoleman poikkeavuuksista tai häiriöstä. Solukuoleman kautta kuolee huomattava osa kehittyvistä hermosoluista. T- ja B-lymfosyytit puolestaan käyvät kehityksessään läpi valinnan, jossa osa kuolee.

Solukuolemakomitea (NCCD) on jakanut solukuoleman kahteen kategoriaan (Yan ja muut 2019). Kategoriat ovat satunnainen solukuolema (engl. Accidental cell death eli ACD) ja ohjelmoitu solukuolema (engl. Regulated cell death eli RCD). ACD aiheutuu solurakenteiden romahtamisesta, jonka aiheuttaa fyysinen, kemiallinen tai mekaaninen ärsyke. ACD johtaa kontrolloimattomaan solukuolemaan. RCD:tä puolestaan pidetään solun normaaliin kehitykseen liittyvänä tai vasteena solunsisäisiin tai -ulkoisiin ympäristön muutoksiin. Makrofagit ja muut fagosytoosiin kykenevät puolustussolut poistavat kuolleet solut efferosytoosilla (Elliott ja muut 2017). Efferosytoosi on seurausta monista signaalintireiteistä makrofagien, kuolevien solujen ja kudosten solujen välillä. Käsitys efferosytoosista on muuttunut yksinkertaisesta jätteiden hävityksestä menetelmäksi, joka voi muokata immuunivasteita ja vaikuttaa kudosten korjaamiseen.

Tässä kandidaattitutkielmassa tarkastellaan ohjelmoituja solukuoleman reittejä sekä yleisimpiä satunnaisen solukuoleman kategorian reittejä. Lisäksi lopussa käsitellään solukuoleman merkitystä eri sairauksissa.

## 2 Ohjelmoitu solukuolema

Ohjelmoiduilla solukuolemilla on tärkeä merkitys solun kasvulle, selviytymiselle, homeostaasin ylläpidolle ja synnynnäiselle immuniteetille (Rogers ja muut 2017b).

Ohjelmoituja solukuolemia ovat apoptoosi ja ohjelmoitu nekroosi. Apoptoosi on immunologisesti merkityksetön, mutta ohjelmoitu nekroosi on tulehduksellinen ohjelmoidun solukuoleman reitti, jolle ominaista on solun turpoaminen, lyysis ja tulehduksellisten molekyylien vapauttaminen. Ohjelmoitu nekroosi voidaan jakaa kahteen reittiin, jotka ovat nekroptoosi ja pyroptoosi.

Ohjelmoidut solukuolemat aktivoituvat eri ärsykkeistä ja niiden signalointireitit ovat erilaisia (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Eroavaisuuksista huolimatta niissä on samankaltaisia piirteitä, kuten lisääntynyt solutilavuus, soluelinten turpoaminen ja solukalvon toiminnan häiriintyminen.

Ohjelmoidut solukuolemat voidaan jakaa lyyttisiin ja ei-lyyttisiin reitteihin. Lyyttisessä reitissä solukuolema aiheutuu solukalvon hajoamisesta, joka johtaa solunulkoisen nesteen sisäänvirtaukseen, kalvopotentialin menetykseen ja solun turpoamiseen. Lopputuloksena on solun hajoaminen. Pyroptoosi ja nekroptoosi ovat esimerkkejä lyyttisestä solukuoleman reitistä. Apoptoosi kuuluu ei-lyyttisiin reitteihin. Siinä kuolevan solun sisältö suljetaan apoptoottisiin rakenteisiin.

### 2.1 Apoptoosi

Apoptoosi jaetaan luontaiseen apoptoosiin ja ulkoiseen apoptoosiin (Yuan ja Ofengeim 2024). Luontainen apoptoosi käynnistyy ilman kuolonreseptoreita, kun taas ulkoinen apoptoosi tarvitsee aktivoitua solukalvolla olevia kuolonreseptoreita.

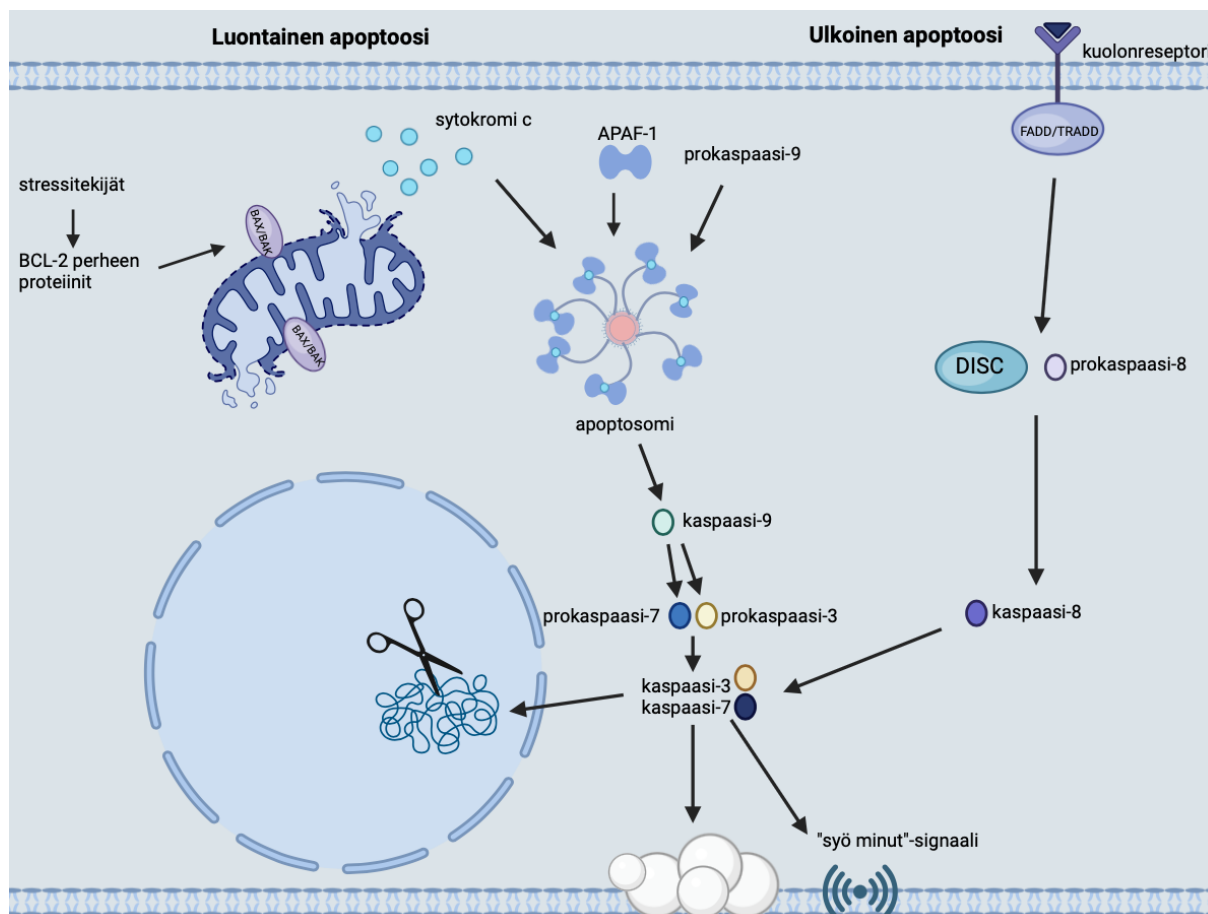
Luontainen apoptoosi voi aktivoitua DNA:n vaurioitumisen, kasvutekijöiden takaisinoton tai mitokondriaalisen vaurion seurauksena (Yuan ja Ofengeim 2024). Apoptoosi voi aktivoitua anoikiksen takia. Anoikis on tilanne, jossa tietynlaiset solut menettävät integriinivälitteisiä soluliitoksia solunulkoiseen aineeseen. Apoptoosi kestää 16 tunnista jopa päiviin riippuen siitä, mikä ärsyke apoptoosin käynnistää (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022).

Luontaisessa apoptoosissa solu aistii solunsisäisiä stressitekijöitä, kuten DNA:n vaurioitumista ja kasvutekijöiden vähyyttä (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Solu ajautuu apoptoosiin mitokondrion ulkokalvon läpäisevyyden lisääntyessä, kun mitokondrio vapauttaa sytokromi c:tä sytoplasmaan. Sytokromi c käynnistää reaktiosarjan, jossa ensin apoptoottinen proteaasia aktivoiva tekijä 1 (APAF-1) oligomerisoituu. APAF-1 sisältää kaspasia aktivoivan

domeenin (CARD), joka on vuorovaikutuksessa prokaspasi-9:n CARD-domeenin kanssa ja muodostaa apoptosomin. Apoptosomi on suuri kompleksi, joka koostuu sytokromi c:stä, APAF-1:stä ja prokaspasi-9:stä. Apoptosomissa prokaspasi-9 aktivoituu kaspasi-9:ksi ja hajoaa prokaspasi-3:ksi ja prokaspasi-7:ksi, jotka aktivoiduttuaan kaspaseiksi ajavat solun apoptoosiin pilkkomalla kromatiinia, aiheuttamalla kuplia ja apoptoottisia tekijöitä solukalvolle sekä lähettämällä PtdSer-signaalia, joka on niin sanottu syö minut -signaali. BCL-2-perheen proteiinit ovat tärkeimpiä säätelijöitä luontaisessa apoptoosissa (Yuan ja Ofengeim 2024). Ne lähettävät pro-apoptoottisen signaalin, joka vaikuttaa mitokondrion ulkokalvon läpäisevyyteen. Monissa kudoksissa on BCL-2-perheen proteiineja (McDonnell ja muut 1996). Siihen kuuluu proteiineja, jotka tehostavat apoptoosia, kuten BCL-xS ja BAX, sekä apoptoosia inhiboivia proteiineja, kuten MCL-1 ja BCL-xL.

Ulkoisessa apoptoosissa solukalvon kuolonreseptorit tunnistavat solunulkoiset signaalit, mikä johtaa solun kuolemaan (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Solunulkoinen signaali voi tulla immuunijärjestelmältä, ympäristöstä tai viereisiltä soluilta. Kuolonreseptorien ligandeja ovat tuumorinekroositekijä (TNF), Fas-ligandi ja TNF:n kaltainen apoptoosiin johtava ligandi (TRAIL). Kun ligandi on liittynyt kuolonreseptoriin, siihen liittyy kuolondomeeniksi kutsuttu molekyyli (FADD tai TRADD). Nämä molekyylit liittävät prokaspasi-8:n kuolemaan johtavaan signaalikompleksiin (DISC), jossa kaspasi-8 aktivoituu. Aktivoitunut kaspasi-8 hajoaa kaspasi-3 ja kaspasi-7:ksi, jotka ajavat solun apoptoosiin samaan tapaan kuin luonnollisessa apoptoosissa.

Kuvassa 1 on hahmoteltu sekä luontaisen, että ulkoisen apoptoosin reitit.



**Kuva 1.** Apoptoosi jaetaan luontaiseen ja ulkoiseen apoptoosiin. Luontaisen apoptoosin käynnistää solunsisäiset stressitekijät ja ulkoisen apoptoosin käynnistää ligandin liittyminen kuolonreseptoriin. Lopputuloksena on kuplien ja apoptoottisten tekijöiden muodostuminen solukalvolle sekä kromatiinin pilkkoutuminen. Muokattu kuvasta Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022.

## 2.2 Nekroptoosi

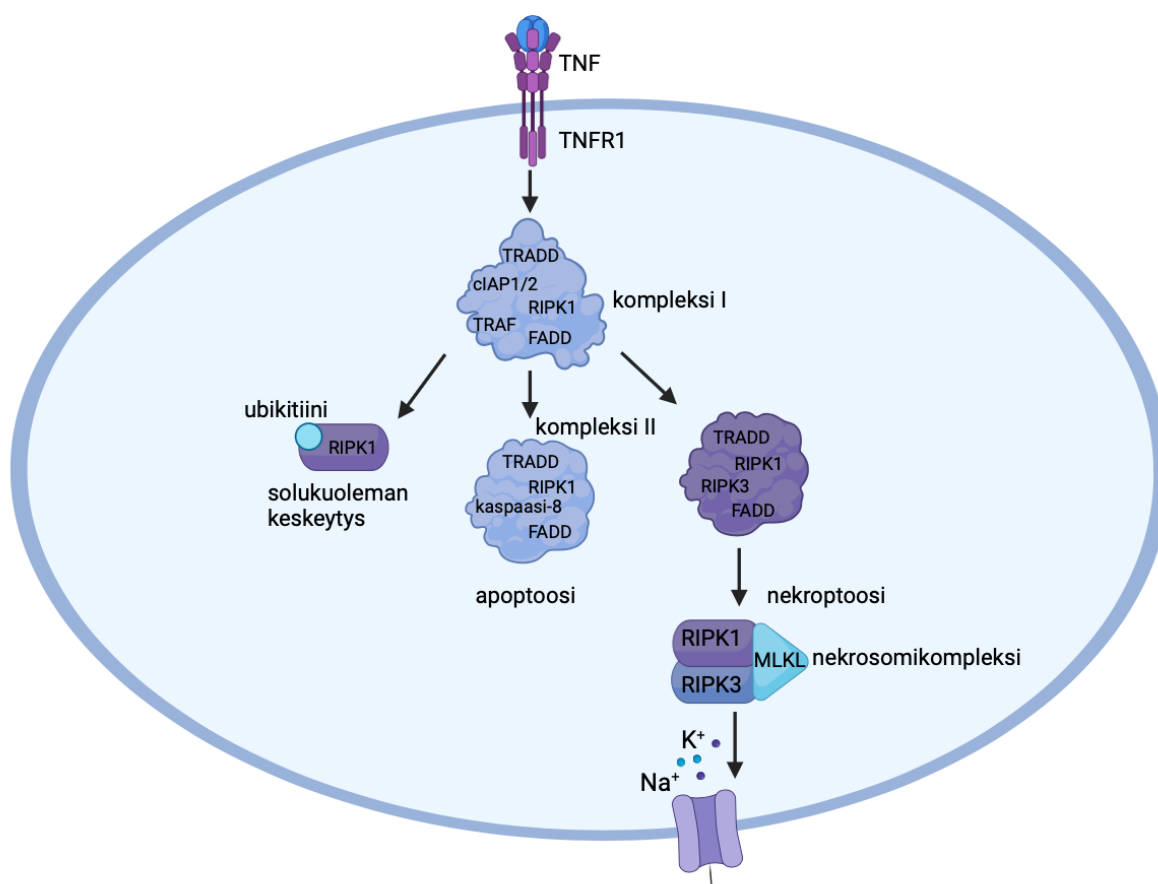
Nekroptoosi on kehittynyt apoptoosin vaihtoehdoksi soluissa, joissa on vähäisesti kuolonreseptoreita esimerkiksi infektion vuoksi (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Se alkaa TNF:n kiinnittymisellä sen reseptoriin TNFR1:een solukalvolla. Sitoutuminen aiheuttaa kompleksin I muodostumisen solun sisällä. Kompleksi I koostuu TRADD, FADD, seriini-treoniini-kinaasista (RIPK1), TNFR-liitännäisistä tekijöistä (TRAF) ja solunsisäisistä apoptoosia inhiboivista proteiineista cIAP1 ja cIAP2:sta. Kompleksi I:n kaikilla komponenteilla on omat tehtävänsä. TRAF ubikitinooi ja stabiloi solukalvolla RIPK1:tä, FADD ottaa mukaan prokaspasi-8:n ja RIPK1 liikuttaa toista seriini-treoniini kinaasia, RIPK3:a.

Kompleksi I:n muodostuttua solulla on kolme mahdollista kohtaloa: keskeyttää solukuolema, ajautua apoptoosiin tai ajautua nekroptoosiin (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Jos RIPK1 ubikitinoituu, solukuolema keskeytyy. Jos RIPK1 ubikitinointi estyy, se irtoaa

kompleksi I:stä ja muodostaa kompleksi II yhdessä FADD, TRADD ja kaspasi-8 kanssa, mikä johtaa solun apoptoosiin. Jos kompleksi II kaspasi-8:n toiminta inhiboituu, RIPK3 ja RIPK1 muodostavat nekrosomikompleksin, mikä ajaa solun nekroptoosiin.

Nekroptoosissa tärkeä kuolonsignaali on RIPK3, jonka korkea pitoisuus solussa ajaa solun nekroptoosiin (Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022). Fosforyloitunut RIPK3 fosforyloi MLKL:n, joka aktivoituu. Aktivoitunut MLKL siirtyy solukalvolle, jossa se häiritsee kalvon eheyttä. Solu kuolee lopulta solukalvon hajoamiseen. Samalla solu vapauttaa vauriotoistokuvioita (DAMP), jotka aiheuttavat tulehdusreaktion.

Kuvassa 2 on esitetty pääpiirteittäin solukuoleman reitti nekroptoosin kautta.



**Kuva 2.** Solukuolema nekroptoosin kautta. Nekroptoosi alkaa, kun TNF sitoutuu TNF1-reseptoriin. Tämän seurauksena muodostuu kompleksi I, jonka jälkeen solulla on kolme mahdollista reittiä. Jos RIPK1 ubiquitinoituu, solukuolema keskeytyy. Jos RIPK1 ubiquitinointi estyy, muodostuu kompleksi II ja solu kuolee apoptoosin kautta. Jos kompleksi II:n kaspasi-8 toiminta inhiboituu, muodostuu nekrosomikompleksi ja solu kuolee nekroptoosin kautta. Muokattu kuvasta Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022.

## 2.3 Pyroptoosi

Pyroptoosi on tulehduksellinen ohjelmoitu solukuoleman reitti (DiPeso ja muut 2017).

Pyroptoosi on hyvin nopea tapahtuma (Miao ja muut 2023). Elimistön kohdatessa

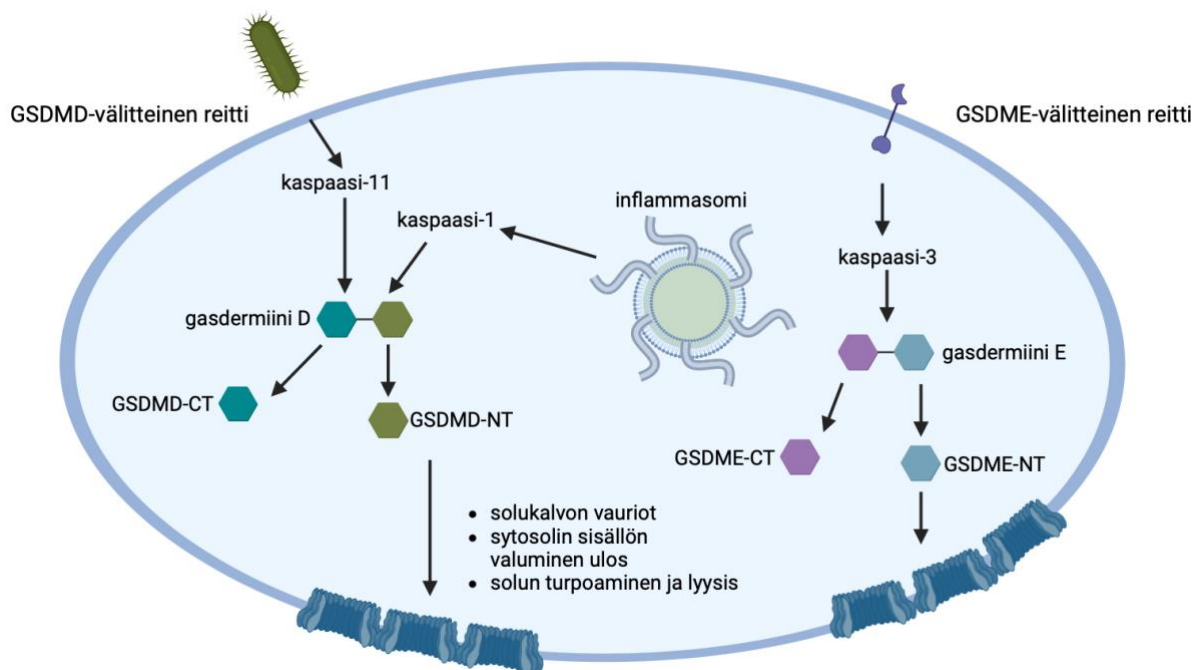
taudinaiheuttajia muodostuu hahmontunnistusreseptoreita, toisin sanoen inflammasomeja. Pyroptoosin laukaisee erilaisten inflammasomikompleksien aktivoituminen (DiPeso ja muut 2017). Inflammasomien aktivoituminen johtaa proteolyyttisten entsyymien, kaspasi-1 ja kaspasi-11, aktivoitumiseen.

Gasdermiini-proteiinit ovat iso proteiiniperhe, joita yhdistää kyky häiritä solukalvon toimintaa (DiPeso ja muut 2017). Gasdermiini D on tulehduksellisten kaspasiinien substraatti, joka ajaa solua pyroptoosiin (Miao ja muut 2023). Gasdermiinin N-terminaalinen huokosia muodostava osa (GSDMD-NT) irtoaa C-terminaalista. GSDMD-NT sitoutuu fosfolipideihin solukalvolla ja oligomerisoituu muodostaen solukalvolle huokosia. GSDMD-NT:n muodostamat huokokset solukalvolla ovat tarpeeksi isoja, jotta niistä voi vapautua tulehdussytokiineja (DiPeso ja muut 2017). Lisäksi solun sisään virtaa kationeita, kuten kalsiumioneja, ja vettä. Tämä aiheuttaa solun osmoottisen paineen romahtamisen ja solun turpoamisen.

GSDMD-NT sitoutuu erityisen tiukasti mitokondrion ja bakteerien kalvoilla olevaan kardioliiniin (Miao ja muut 2023). Tämä johtaa mitokondrioiden tuhoutumiseen, kalvopotentiaalilaskuun ja oksidatiivisen fosforylaation vähenemiseen pyroptoosin alussa. Mitokondrioiden tuhoutuessa vapautuu mitokondrion proteiineja ja DNA:ta sytosoliin. Myös gasdermiini A:n ja gasdermiini E:n on havaittu aiheuttavan mitokondrion vaurioita. Gasdermiini E:stä käytetään myös nimeä DFNA5 (Kovacs ja Miao 2017). Kaspasi-3 pilkkoo DFNA5:n, jolloin muodostuu DFNA5-N, joka suuntaa solukalvolle lisäten sen läpäisevyyttä ja aiheuttaen näin pyroptoosin (Rogers ja muut 2017a).

Pyroptoosi vahvistaa immuunijärjestelmän vasteita tulehdusta, kudostuhoa ja syöpää vastaan (Miao ja muut 2023). Sekä GSDMD että DFNA5:n muodostamat huokokset ovat tärkeitä isäntäsolun immunitetille (Rogers ja muut 2017b). Ne viestivät vaarasta vapauttaessaan tulehdussytokiineja ja vangitsevat patogeeneja solujätteeseen, jotta fagosyytit voivat tuhota ne.

Kuvassa 3 on esitetty pyroptoosin GSDMD-välitteinen ja GSDME-välitteinen solukuoleman reitti.



**Kuva 3.** Pyroptoosi voi käynnistyä gasdermiini D- tai gasdermiini E-välitteisesti. Gasdermiini D-välitteisessä reitissä inflammasomit aktivoivat kaspaseja, jotka pilkkovat gasdermiini D:n N-terminaalin, joka aiheuttaa aukkoja solukalvolle. Gasdermiini E-välitteisessä reitissä kaspasit pilkkovat gasdermiini E:n N-terminaalin, joka häiritsee solukalvon toimintaa. Muokattu kuvasta Ketelut-Carneiro ja Fitzgerald 2022.

### 3 Ei-ohjelmoitu solukuolema

Solujen selviytymiselle on tärkeää, että homeostaasi eli tasapaino säilyy (Yuan ja Ofengeim 2024). Esimerkiksi ionien, hapetus-pelkistys-tasapainon ja lysosomaalisen tasapainon on säilyttävä, jotta solu voi jatkaa elinkiertoaan. Näiden tasapainojen järkkyyessä solu ohjautuu solukuolemaan, jossa ei käytetä ohjelmoituja solukuolemareittejä. Ohjelmoituihin solukuolemiin verrattuna ei-ohjelmoidut solukuolemat ovat passiivisia ja huonosti säädeltyjä (Lotfi ja Rassouli 2024).

Autofagia on reitti, jolla solu kierrättää ja hajottaa proteiineja ja soluelimiä säilyttääkseen tasapainon (Liu ja muut 2023). Autofagian tehtävä on siis suojata solua, mutta sen häiriö tai liiallinen aktiivisuus ajaa solun kuolemaan. Autofagia mahdollistaa solulle paremman stressinsietokyvyn ja sen avulla solu pystyy sopeutumaan olosuhteiden muutoksiin (Lotfi ja Rassouli 2024). Pääasiassa autofagiaa tapahtuu lysosomeissa.

Toinen tärkeä satunnaisen solukuoleman reitti on nekroosi (Yan ja muut 2019). Siinä satunnaiset vauriot aiheuttavat solukalvon tuhoutumisen ja solusisällön vapautumisen solunulkoiseen tilaan. Tämä aiheuttaa solun lyysiksen, paikallisen tulehdusreaktion ja kudostuhoa solun ympärille.

Nekroosi voidaan jakaa useampaan vaiheeseen (Lotfi ja Rassouli 2024). Varhainen vaihe liittyy solun vaurioitumiseen, joka voi johtua esimerkiksi traumasta, iskemiasta tai altistumisesta myrkyille. Solun vaurioituminen aiheuttaa solukalvon läpäisevyyden lisääntymistä. Sen seurauksena vesi ja ionit pääsevät virtaamaan soluun aiheuttaen solun turpoamisen. Solun turpoaminen onkin nekroosin alkuvaiheen merkki. Tilanteen jatkuessa myös soluelimet alkavat kärsimään. Soluelimistä erityisesti mitokondrion toiminta häiriintyy ja sen vuoksi ATP:n tuotanto laskee ja aineenvaihdunnan jätteet kasaantuvat. Kun solukalvo ei enää kestä, se repeytyy ja solusisältö vapautuu solunulkoiseen tilaan. Tämä aiheuttaa tulehduksellisen vasteen, kun vapautuneet solun komponentit toimivat vaurioistoistokuvioina (DAMP), jotka varoittavat immuunijärjestelmää soluvaurioista. Immuunijärjestelmä aktivoi puolustussolut poistamaan tuhoutunutta kudosta ja käynnistämään paranemisen. Monet alla esitetyistä solukuoleman reiteistä liittyvät autofagiaan tai nekroosiin.

#### 3.1 Eksitotoksisuus

Eksitotoksisuus on solun vaurioituminen tai kuoleminen, joka aiheutuu liiallisten kiihdyttävien välittäjäaineiden reseptorien aktivaatiosta (Mattson 2019). Erityisesti glutamaatti on tällainen kiihdyttävä välittäjäaine.

Glutamaatilla on tärkeä tehtävä ympäristön muutoksiin ja stressiin sopeutumisessa (Mattson 2019). Glutamaatti laukaisee synaptisen muovautuvuuden aktivoimalla kalsiumionireseptoreita, kinaaseja ja transkriptiotekijöitä. Jos tätä glutamatergistä järjestelmää ei säädellä oikein, hermosolut kärsivät eksitotoksisuudesta. Siihen liittyy kalsiumionien ylimäärä ja se voi johtaa nopeaan nekroosiin tai apoptoosiin. Eksitotoksisuutta esiintyy myös akuutissa iskemiassa tai traumaattisessa vammassa, jossa hermosolut kohtaavat metabolista tai oksidatiivista stressiä.

Glutamaattireseptorin yliaktivaatio johtaa natrium- ja kalsiumionien virtaukseen solun sisälle (Mattson 2019). Tämän lisäksi kalsiumioneja vapautuu endoplasmisesta kalvostosta.

Kalsiumionien sisäänvirtaus voi johtaa happiradikaalien (ROS) tuottoon. ROS-tuotanto puolestaan aiheuttaa solukalvon lipidien peroksidaatiota, mikä tekee hermosolusta herkemman eksitotoksisuudelle. Hermosolut kestävät eri tavoin eksitotoksisuutta. Sietokyky riippuu hermosolun kyvystä poistaa ja puskuroida kalsiumioneja.

Eksitotoksisuus johtaa hermosolujen dendriittien rappeutumiseen ja solukuolemaan (Mattson 2019). Eksitotoksinen solukuolema voi tapahtua äkillisen ionien sisäänvirtauksen vuoksi nopeasti, jolloin puhutaan nekroosista. Toinen kuoleman reitti on eksitotoksinen apoptoosi, jossa ratkaisevaa on mitokondriaaliset muutokset ja sytokromi c:n vuotaminen sytoplasmaan. Eksitotoksisuudelta suojaavia signaalimekanismeja on monia (Mattson 2019).

Eksitotoksisuudelta suojaavien geenien ekspressiota lisääviä transkriptiotekijöitä tunnetaan kaksi. Liikunta ja paastoaminen aikaansaavat ketonien ja neurotrofisten tekijöiden tuotantoa, mikä ehkäisee eksitotoksisuutta. Lisäksi voidaan käyttää kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä tai glutamaattireseptorin antagonisteja.

### **3.2 Ferroptoosi**

Rauta on välttämätön hivenaine kaikille eliöille (Tang ja Kroemer 2020). Liian suurina pitoisuuksina se voi kuitenkin vahingoittaa organismeja. Ferroptoosi on autofaaginen rauta-riippuvainen solukuoleman reitti, joka on yhdistetty useisiin sairauksiin, esimerkiksi syöpään (Gao ja muut 2016). Solun korkeat pitoisuudet labiilia rautaa aiheuttavat ROS-yhdisteiden kertymisen, mikä johtaa herkästi ferroptoosiin. ROS-yhdisteet ovatkin merkittäviä ferroptoosin käynnistymiselle.

Ferroptoosi voi käynnistyä sisäistä tai ulkoista reittiä pitkin (Tang ja Kroemer 2020).

Ulkoinen reitti liittyy kuljetusproteiinien säätelyyn. Tällaisia kuljetusproteiineja ovat transferrini ja laktotransferrini. Lisäksi tärkeä antiportti ferroptoosissa on kystiini-glutamaatti-antiportti. Sisäisessä reitissä estyy solunsisäisten antioksidanttisten entsyymien,

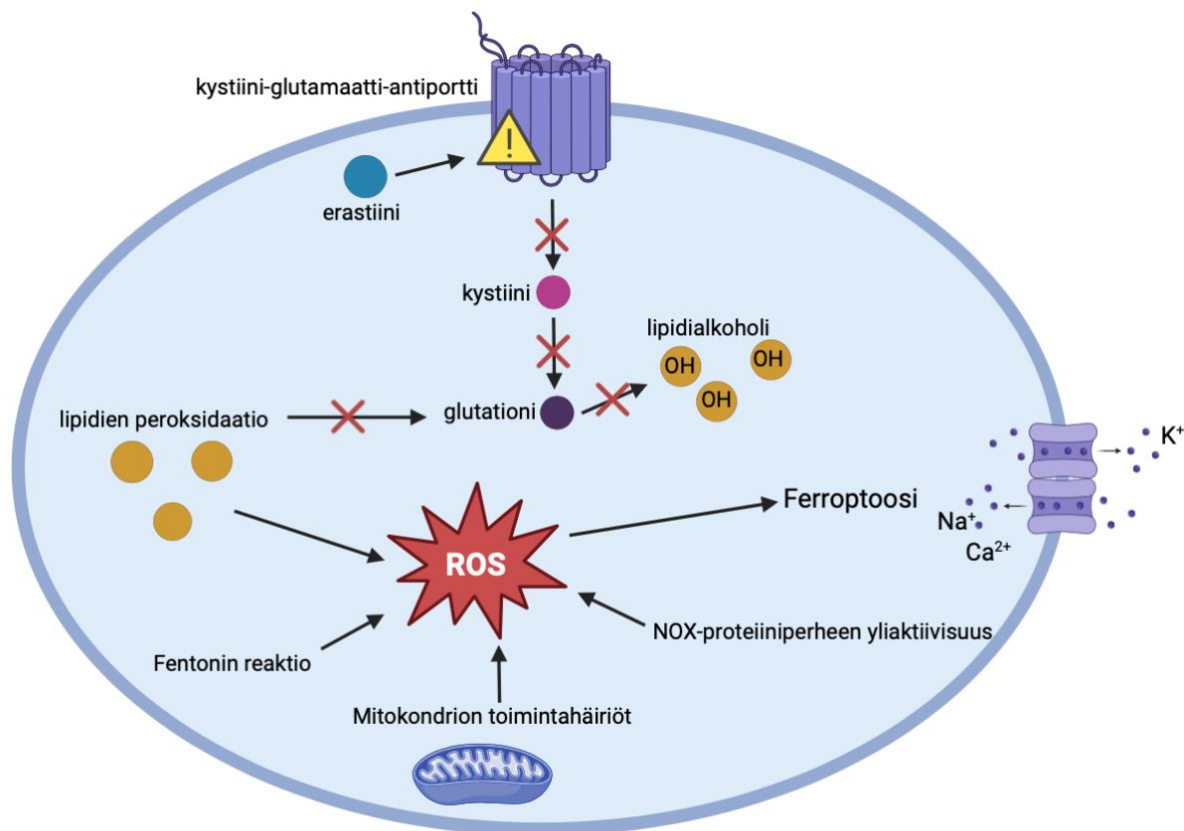
kuten glutationiperoksidaasi-4 (GPX4), ilmeneminen tai aktivaatio. Tärkein ferroptoosin käynnistävä tekijä on lipidien peroksidaatio, josta muodostuu ROS-yhdisteitä. Erityisesti monitydyttymättömät rasvahapot edistävät ferroptoosia. ROS-yhdisteitä voi muodostua myös rautariippuvaisessa Fentonin reaktiossa, mitokondrion toiminnan häiriössä ja NOX-proteiiniperheen yliaktiivisuudessa.

Pieni molekyyli, erastiini, voi laukaista ferroptoosin inhiboimalla kystiini-glutamaatti-antiportin toimintaa (Gao ja muut 2016). Kystiiniä tarvitaan solussa glutationin tuottoon. Glutationi on antioksidantti ja sen tuotanto solussa loppuu, jos kystiini-glutamaatti-antiportti ei toimi.

Solun ajautuessa ferroptoosiin lipidiperoksidit kerääntyvät endoplasmiselle kalvostolle ja muihin soluelimiin (Dixon ja Olzmann 2024). Kohonnut lipidiperoksidien määrä solussa nostaa kalvojännitystä, mikä aktivoi ionikanavia. Ionikanavat alkavat päästämään kalsium- ja natriumioneja solun sisään ja kaliumioneja solusta ulos. Muutokset ionitasapainossa aiheuttavat solun osmoottisen turpoamisen ja lopulta solukalvon repeämisen.

Lipidiperoksidien määrän liiallisen nousun estäminen inhiboi ferroptoosia (Dixon ja Olzmann 2024). GPX4 muuttaa myrkyllisiä lipidiperoksideja vähemmän vaarallisiksi lipidialkoholeiksi. GPX4:sta on useita muotoja, jotka toimivat eri osissa solua, esimerkiksi sytosolissa, mitokondriossa ja tumassa.

Kuvassa 4 on esitetty ferroptoosiin johtavia solunsisäisiä tapahtumia.



**Kuva 4.** Ferrooptoosi on rauta-riippuvainen solukuoleman reitti. Siinä solu ajautuu kuolemaan, kun lipidiperoksidit kerääntyvät soluelimiin ja aiheuttavat kalvojännityksen nousua, mikä johtaa ionitasapainon häiriöön. Lipidiperoksidien lisäksi ROS-yhdisteet ja erastiini voivat laukaista ferrooptoosin. Erastiini inhiboi kystiini-glutamaatti-antiportin toimintaa, jolloin solusta loppuu glutationi, joka muuttaa lipidiperoksideja lipidialkoholeiksi. Muokattu kuvasta Gan 2021.

### 3.3 Lysosomaalinen solukuolema

Lysosomit ovat solun homeostaasille tärkeitä soluelimiä, jotka sisältävät erilaisia hydrolyyttisiä entsyymejä (Gómez-Sintes ja muut 2016). Lysosomaalisessa solukuolemassa katepsiinit vapautuvat lysosomin lumenista sytoplasmaan aiheuttaen reaktiosarjan, mikä johtaa solun kuolemaan. Katepsiinien vapautuminen aiheuttaa myös kaspasien aktivaation, substraattien hajoamisen solussa ja mitokondrion kalvojen läpäisevyyden lisääntymisen. Nämä kaikki voidaan estää farmakologisesti estämällä lysosomin kalvon läpäisevyyden lisääntyminen tai katepsiinin aktiivisuus.

Lysosomin kalvon täydellinen repeäminen johtaa kontrolloimattomaan nekroosiin, mutta solu voi myös selviytyä, jos kalvo repeää vain osittain (Wang ja muut 2018). Jos solussa on toimivia lysosomeja, ne voivat tuhota vioittuneet lysosomit.

Lysosomien kalvojen läpäisevyyden lisääntyminen voi aiheuttaa solukuoleman myös muita reittejä pitkin (Wang ja muut 2018). Katepsiinit voivat aktivoida muita efektoreja, kuten

ROS-yhdisteitä, Bax:a, Bid:a ja rautaa. Bid ja Bax ovat molekyylijä, jotka aiheuttavat mitokondrion sytokromi c:n vapautumisen sytosoliin ja tätä kautta solukuoleman apoptoosin kautta. Raudan vapautuminen voi johtaa lipidien peroksidaatioon ja sitä kautta ferroptoosiin. Lisäksi ROS-yhdisteet aiheuttavat solukuolemaa ferroptoosin, apoptoosin ja pyroptoosin kautta.

Monissa tutkimuksissa on havaittu vanhenemisen vaikuttavan lysosomeihin tehden ne herkeemmiksi stressille ja sitä kautta myös epätasapainolle (Gómez-Sintes ja muut 2016).

### 3.4 Mitoottinen katastrofi

Mitoottisessa katastrofissa solu voi kuolla apoptoosin, nekroosin tai autofagian kautta (Sazonova ja muut 2021). Sen ajatellaan olevan syövältä suojaava mekanismi, jossa kuolemaan ohjautuu solut, jotka eivät suoriudu mitoosista DNA vaurioiden, mitoosin tarkastuspisteiden häiriöiden tai mitoosikoneiston vian vuoksi. Sitä ei pidetä erillisenä solukuoleman reittinä, vaan ennemminkin solukuolemaan johtavana vaiheena.

Mitoosissa kromosomien jakautumista kontrolloivat SAC-proteiinit (Sazonova ja muut 2021). Näiden proteiinien inhibointi aiheuttaa kromosomien jakaantumisen häiriöitä, metafasiin estymistä ja mitoottisen katastrofin kehittymistä. S-faasin tarkastuspisteiden toimintahäiriöt aiheuttavat ennen aikaista siirtymistä mitooseen, mikä voi johtaa solusyklin pysähtymiseen ja mitoottiseen katastrofiin.

Edellä kuvattujen sisäsyntyisten syiden lisäksi myös ulkosyntyiset aiheuttajat voivat vaikuttaa DNA:n replikaatioon, solusyklin tarkistuspisteisiin, kromosomien segregatioon ja mikrotubulusten toimintaan (Sazonova ja muut 2021). Ulkosyntyisiä aiheuttajia mitoottisen katastrofin laukaisemiseen käytetään syöpähoidoissa.

Mitoottisessa katastrofissa solun mitokondrioiden läpäisevyys kasvaa hieman, jolloin vähäinen määrä sytokromi c:tä valuu sytosoliin (Sazonova ja muut 2021). Tämä tapahtuma aktivoi kaspasit niin, että ne eivät aiheuta solun kuolemaa, vaan aktivoivat DNAaseja korjaamaan DNA-vaurion. Jos solukuoleman aiheuttava tekijä korjautuu, solu voi vielä selviytyä. Selviytymisessä solu laukaisee solun senesenssin.

### 3.5 Kuproptoosi

Kupari on entsyymien välttämätön kofaktori, jota tarvitaan esimerkiksi oksidatiivisessa fosforylaatioissa, ROS-yhdisteiden detoksikaatioissa ja raudan homeostaasissa (Xiong ja muut 2023). Tästä huolimatta kupari-ionit voivat muuttua myrkyllisiksi liiallisina pitoisuuksina ja

aiheuttaa kuparivälitteisen solukuoleman eli kuproptoosin. Kuproptoosi on yleistä erityisesti soluissa, joissa suoritetaan paljon oksidatiivista fosforylaatiota.

Kuproptoosissa tärkeä mekanismi on proteiinien lipoylaatio (Xiong ja muut 2023).

Nisäkkäissä on vain muutamia proteiineja, joiden tiedetään lipoyloituneen. Suurin osa näistä proteiineista on sitruunahappokierrossa, jossa lipoylaatio mahdollistaa entsyymien oikeanlaisen toiminnan. Sitruunahappokierrossa kupari sitoutuu lipoyloituihin komponentteihin, mikä aiheuttaa lipoyloitujen proteiinien aggregaation ja myöhemmin rautarikkiklusteri-proteiinin menettämisen (Tsvetkov ja muut 2022). Nämä tapahtumat johtavat proteotoksiseen stressiin ja sitä kautta solukuolemaan.

### 3.6 Entoosi

Entoosissa solu tunkeutuu naapurisolun sisään (Kianfar ja muut 2022). Tuloksena on yleensä tunkeutuneen solun entoottinen kuolema, mutta solu voi myös jakaantua toisen solun sisällä, karata solun sisältä tai ajautua apoptoosiin (Krishna ja Overholtzer 2016). Solu, johon on tunkeuduttu, säilyy elinkelpoisena (Kianfar ja muut 2022).

Entoosista voidaan erottaa kaksi vaihetta: aloitusvaihe, jonka myötä muodostuu solu-solu rakenteet ja suoritusvaihe, joka johtaa tunkeutuneen solun heikkenemiseen (Kianfar ja muut 2022). Aloitusvaihe perustuu aktomyosiinin supistumiskykyyn ja suoritusvaihe perustuu autofagiaan.

Entoosi on riippuvainen aktomyosiinin toiminnasta, jota säädellään Rho-GTPaasin aktiivisuudella (Kianfar ja muut 2022). Rho-perheeseen kuuluu monia proteiineja, joista tärkeimmät ovat Rho, Rac ja Cdc42. Nämä proteiinit osallistuvat solun adheesioon ja migraatioon. Aktiivinen RhoA luo jännitteitä solu-solu liitokseen, mikä auttaa soluinvaasiassa.

Toinen iso tekijä entoosissa on solun tukirangan dynamiikka (Kianfar ja muut 2022).

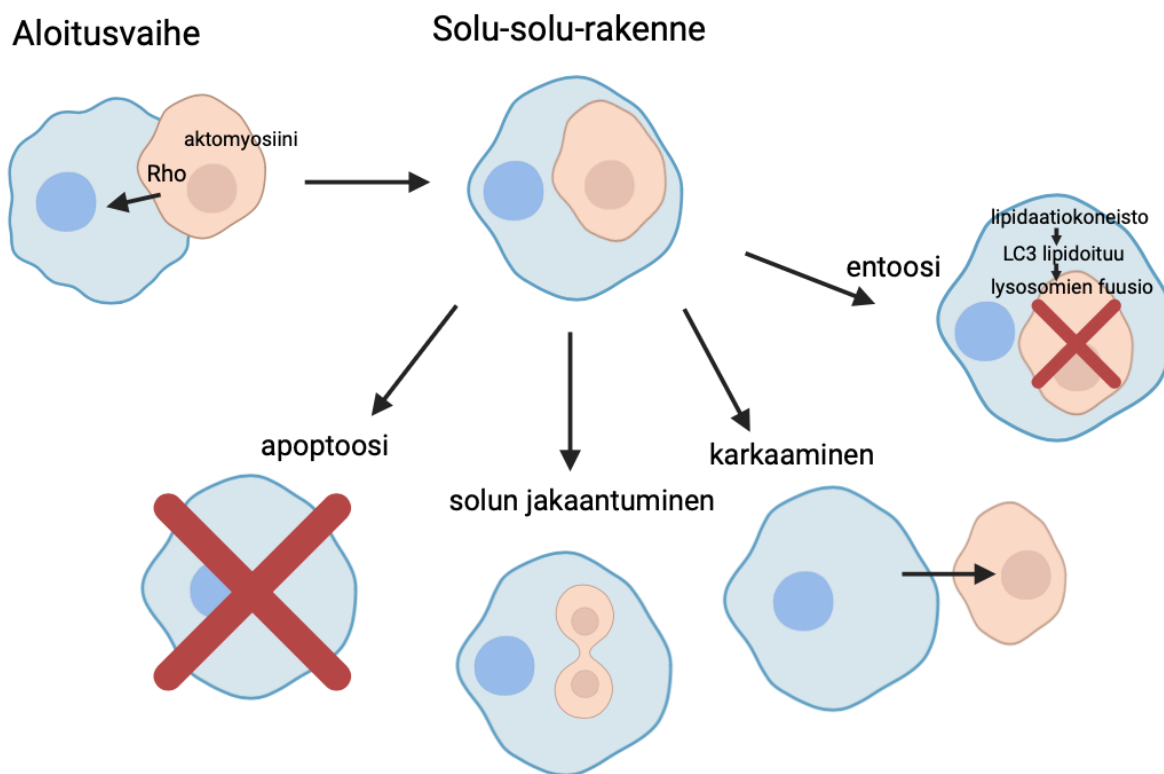
Tunkeutuminen toiseen soluun vaatii aktiinin ja aktomyosiinin supistumista, jotta entoosin ensimmäinen vaihe eli invaasio on mahdollista. Tukirangan mikrotubulusten vuorovaikutukset lisäävät tunkeutuvan solun jäykkyyttä.

Entoottisessa solukuolemassa tunkeutunut solu lopulta kuolee, kun autofaaginen LC3-proteiini lipidoituu entoottiseen vakuoliin aiheuttaen lysosomien fuusion (Krishna ja Overholtzer 2016). Lipidoitumiseen solu tarvitsee erillisen lipidaatiokoneiston.

Entoosin laukaisevia tekijöitä on löydetty erilaisia ja lista on monimuotoinen (Kianfar ja muut 2022). Esimerkkejä tekijöistä, joiden on huomattu laukaisevan entoosin ovat rintasyöpäsolun

sitoutuminen, E-kadheriinin ilmentyminen, UV-säteily sekä metabolisia tekijöitä, kuten glukoosin ja aminohappojen liian vähäinen saanti.

Kuvassa 5 on esitetty solun mahdollisuudet, kun se on tunkeutunut toisen solun sisälle.



**Kuva 5.** Entoosissa tunkeutuva solu voi ajautua apoptoosiin, jakautua solun sisällä, karata solun sisällä tai kuolla solun sisällä. Entoottisen solukuoleman mahdollistaa erillinen lipidaatiokoneisto, jonka avulla LC3-proteiini lipidoituu aiheuttaen lysosomien fuusion. Muokattu kuvasta Krishna ja Overholtzer 2016.

## 4 Solukuoleman merkitys

Solukuolemalla on merkitystä ihmiselle koko elinkaaren ajan aina alkionkehityksestä kudosten tasapainon ylläpitämiseen ja immuunipuolustuksen vasteisiin (Yasuma ja Gabazza 2024). Alkionkehityksessä poistuu turhia soluja, elimistö muokkaa kehittyviä kudoksiaan ja säätelee elinten morfogeneesiä. Aikuisen elimistössä solukuolema ylläpitää kudosten terveyttä poistamalla vaurioituneet ja infektoituneet solut.

Ohjattujen solukuoleman reittien toimimattomuus on yhteydessä monien sairauksien kehittymiseen (Gao ja muut 2016). Esimerkiksi apoptoosin yliaktiivisuus voi johtaa neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin taudin tai Parkinsonin taudin, puhkeamiseen (Vigneswara ja Ahmed 2020). Toisaalta apoptoosin vajavainen aktiivisuus voi aiheuttaa syöpää tai autoimmuunisairauksia.

### 4.1 Syöpä

Solujen jakaantumisen täytyy olla kontrolloitua, mutta on myös tilanteita, joissa vaaditaan nopeaa solunjakautumista (Lorenz ja muut 2000). Tällainen tilanne on esimerkiksi infektioiden aikana, jolloin antigeenispesifisten lymfosyyttien on lisääntyttävä nopeasti. Infektion jälkeen on tärkeää, että lymfosyytit kuolevat, jotta solujen karkaaminen säätelyn alaisuudesta estyy. Jos solut karkaavat säätelyn alaisuudesta, voi tuloksena olla syöpä, kuten leukemia tai lymfooma.

Syöville tyypillisiä ominaisuuksia ovat solukuoleman säätelyn häiriöt ja tulehdusvasteet (Gong ja muut 2023). Syöpäsolussa voi olla mutaatioita, joilla se estää ohjelmoidun solukuoleman. Säätelemällä erilaisia solukuoleman reittejä samanaikaisesti lääkkeillä voidaan estää syöpäsolun vastustuskyvyn kehittyminen tietyille solukuoleman reitille. Solukuoleman säätelystä onkin tullut syövänvastaisten hoitojen keskipiste (Lotfi ja Rassouli 2024).

Heikentynyt apoptoosi on merkittävä syy syövän kehittymiselle (Adams ja Cory 2018).

Apoptoosin käynnistäviä BCL-2-proteiineja tutkimalla on kehitetty uusi luokka syöpälääkkeitä, nimeltään BH3-mimeetit. Ne jäljittelevät BCL-2-proteiinien inhibiittoreita eli BH3-proteiineja. Yksi BH3-mimeetilääkkeistä on venetoklaksi, joka on hyväksytty kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa.

P53 on tuumorisupressori, jonka mutatoituminen voi johtaa syöpään (Tarangelo ja muut 2018). Vaikka mutatoitunut p53 ei kykene käynnistämään apoptoosia eikä pysäyttämään solusykliä, se on pystynyt hiirikokeissa estämään tuumorin muodostumisen. Tämä viittaa siihen, että tuumorin kasvamisen estää ferroptoosi.

SLC7A11 on kystiini-glutamaatti-antiportterin komponentti (Jiang ja muut 2015). On osoitettu, että SLC7A11-transkriptiota rajoittamalla p53 inhiboi kystiinin sisäänottoa ja ajaa solua ferroptoosiin. Tämä p53:n kyky säilyy mutaatioista huolimatta. Monissa syövässä SLC7A11:a transkriptoituu ylimäärin.

## 4.2 Autoimmuunisairaudet

Apoptoosi on solukuoleman reiteistä tärkein immuunijärjestelmän solujen kasvun säätelyssä ja immuunivasteiden lopettamisessa (Lorenz ja muut 2000). Autoimmuunisairauksien puhkeaminen liittyy apoptoosin häiriöihin, jolloin elimistö epäonnistuu poistamaan autoreaktiivisen solun tai aiheutuu autoimmunitteetti apoptoottisesti muokattua solun rakenneosaa vastaan.

Esimerkkeinä käsitellään autoimmuunisairauksista tulehduksellisia suolistosairauksia ja nivelreumaa.

Colitis ulcerosa eli haavainen paksusuolitulehdus on krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Lu ja muut 2024). Vialliset solukuoleman reitit häiritsevät solun tasapainoa, suoliston mikrobitasapainoa ja aiheuttavat näin suoliston tulehdusta, joka voi johtaa tulehduksellisiin suolistosairauksiin. Lun, Lin ja Yen tutkimuksessa havaittiin, että tulehduksellisten sidekudossolujen solukuolemareittien käsittelyllä voidaan löytää terapeuttisia hoitokeinoja haavaiseen paksusuolentulehdukseen.

Nivelreuma on autoimmuunisairaus, joka aiheuttaa kroonista nivelten tulehdusta (Cai ja muut 2024). Cain, Dengin ja Yaon tutkimuksessa löydettiin ferroptoosin ja nivelreuman yhteys. MMP13 ja GABARAPL1 ovat geenejä, jotka ovat yhteydessä oksidatiiviseen stressiin ja immunologiseen modulaatioon. Niitä voidaan käyttää ferroptoosiin liittyvinä diagnostisina markkereina nivelreumassa. Lisäksi ne voivat tarjota mahdollisuuksia nivelreuman diagnostiikassa ja terapeuttisissa hoidoissa.

## 4.3 Neurodegeneratiiviset sairaudet

Hermosolujen kuolema ja proteiinien kasaantuminen ovat tärkeimmät patologiset merkit neurodegeneratiivisissa sairauksissa (Chi ja muut 2018). Neurodegeneratiivisissa sairauksissa tärkeimmät solukuoleman reitit ovat apoptoosi ja nekroosi. Solukuolema on viimeinen ratkaisu, jos soluun vaikuttaa useampi stressitekijä samanaikaisesti ja solun toipumiskapasiteetti ylittyy. Hermosolujen solukuoleman voi aiheuttaa myös traumaattinen tapahtuma, kuten iskeeminen infarkti. Hermosolujen kokema stressi aiheuttaa monia

sytotoksisia tapahtumia, kuten eksitotoksisuutta, kohonnutta ROS-yhdisteiden tuotantoa ja DNA-vaurioita.

Parkinsonin taudin merkittävimmät patologiset ominaisuudet ovat pienentyneet mustatumakkeet ja dopamiinin tuotannon romahdus (Chi ja muut 2018). Apoptoosin on havaittu olevan tärkein solukuoleman reitti, joka tuhoaa dopamiinia tuottavia hermosoluja mustatumakkeissa.

Huntingtonin taudissa mutatoitunut huntingtiini-proteiini (mHTT) kasaantuu solun sisällä (Chi ja muut 2018). Myös muut solusyklin tai solun rakenteiden proteiinit voivat kasaantua mHTT:n kasaantumisen myötä muodostaen inkluusioita. Inkluusiot edeltävät solujen senesenssia aiheuttaen lopulta solukuoleman nekroosin kautta. MHTT-monomeeri voi vaikuttaa mitokondrion kalvojännitteeseen edistäen apoptoottista solukuolemaa.

Alzheimerin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, joka johtuu tau-proteiinin ja  $\beta$ -amyloidin kasaantumisesta sekä hermotulehduksesta (Caccamo ja muut 2017). Nekroptoosin on havaittu aktivoituvan Alzheimerin taudissa. Nekroptoosille tyypillinen MLKL proteiini fosforyloiduttuaan muodostaa homodimeerejä, jotka lisäävät solukalvotuhoa, mikä johtaa solujen vähenemiseen. Näiden MLKL-dimeerien määrän on huomattu nousseen merkittävästi Alzheimerin taudissa.

## Lähteet

- Adams, J. M. & Cory, S. (2018) The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ* **25**:27–36.
- Caccamo, A., Branca, C., Piras, I. S., Ferreira, E., Huentelman, M. J., Liang, W. S., ... Oddo, S. (2017) Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* **20**:1236–1246.
- Cai, Y., Deng, L. & Yao, J. (2024) Analysis and identification of ferroptosis-related diagnostic markers in rheumatoid arthritis. *Ann Med* **56**:2397572.
- Chi, H., Chang, H.-Y. & Sang, T.-K. (2018) Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* **19**:3082.
- DiPeso, L., Ji, D. X., Vance, R. E. & Price, J. V. (2017) Cell death and cell lysis are separable events during pyroptosis. *Cell Death Discov* **3**:17070.
- Dixon, S. J. & Olzmann, J. A. (2024) The cell biology of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* **25**:424–442.
- Elliott, M. R., Koster, K. M. & Murphy, P. S. (2017) Efferocytosis Signaling in the Regulation of Macrophage Inflammatory Responses. *J Immunol* **198**:1387–1394.
- Gan, B. (2021) Mitochondrial regulation of ferroptosis. *J Cell Biol* **220**:e202105043.
- Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J. & Jiang, X. (2016) Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res* **26**:1021–1032.
- Gómez-Sintes, R., Ledesma, M. D. & Boya, P. (2016) Lysosomal cell death mechanisms in aging. *Ageing Res Rev* **32**:150–168.
- Gong, L., Huang, D., Shi, Y., Liang, Z. & Bu, H. (2023) Regulated cell death in cancer: From pathogenesis to treatment. *Chin Med J (Engl)* **136**:653–665.
- Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S.-J., Su, T., Hibshoosh, H., ... Gu, W. (2015) Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature* **520**:57–62.
- Ketelut-Carneiro, N. & Fitzgerald, K. A. (2022) Apoptosis, Pyroptosis, and Necroptosis—Oh My! The Many Ways a Cell Can Die. *J Mol Biol* **434**:167378.
- Khosravi-Far, R. & White, E. (Toim.) (2008) *Programmed cell death in cancer progression and therapy*. Berlin: Springer.

- Kianfar, M., Balcerak, A., Chmielarczyk, M., Tarnowski, L. & Grzybowska, E. A. (2022) Cell Death by Entosis: Triggers, Molecular Mechanisms and Clinical Significance. *Int J Mol Sci* **23**:4985.
- Kovacs, S. B. & Miao, E. A. (2017) Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol* **27**:673–684.
- Krishna, S. & Overholtzer, M. (2016) Mechanisms and consequences of entosis. *Cell Mol Life Sci* **73**:2379–2386.
- Liu, S., Yao, S., Yang, H., Liu, S. & Wang, Y. (2023) Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis* **14**:648.
- Lockshin, R. A. & Zakeri, Z. (2007) Cell death in health and disease. *J Cell Mol Med* **11**:1214–1224.
- Lorenz, H.-M., Herrmann, M., Winkler, T., Gaipf, U. & Kalden, J. R. (2000) Role of apoptosis in autoimmunity. *APOPTOSIS* **5**:443–449.
- Lotfi, M.-S. & Rassouli, F. B. (2024) Navigating the complexities of cell death: Insights into accidental and programmed cell death. *Tissue Cell* **91**:102586.
- Lu, J., Li, F. & Ye, M. (2024) PANoptosis and Autophagy-Related Molecular Signature and Immune Landscape in Ulcerative Colitis: Integrated Analysis and Experimental Validation. *J Inflamm Res* **17**:3225–3245.
- Mattson, M. P. (2019) Excitotoxicity. *Teoksessa Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology* (ss. 125–134). Elsevier.
- McDonnell, T. J., Beham, A., Sarkiss, M., Andersen, M. M. & Lo, P. (1996) Importance of the Bcl-2 family in cell death regulation. *Experientia* **52**:1008–1017.
- Miao, R., Jiang, C., Chang, W. Y., Zhang, H., An, J., Ho, F., ... Lieberman, J. (2023) Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis. *Immunity* **56**:2523-2541.e8.
- Rogers, C., Fernandes-Alnemri, T., Mayes, L., Alnemri, D., Cingolani, G. & Alnemri, E. S. (2017a) Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun* **8**:14128.
- Rogers, C., Fernandes-Alnemri, T., Mayes, L., Alnemri, D., Cingolani, G. & Alnemri, E. S. (2017b) Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death. *Nat Commun* **8**:14128.

- Sazonova, E. V., Petrichuk, S. V., Kopeina, G. S. & Zhivotovsky, B. (2021) A link between mitotic defects and mitotic catastrophe: Detection and cell fate. *Biol Direct* **16**:25.
- Tang, D. & Kroemer, G. (2020) Ferroptosis. *Curr Biol* **30**:R1292–R1297.
- Tarangelo, A., Magtanong, L., Bieging-Rolett, K. T., Li, Y., Ye, J., Attardi, L. D. & Dixon, S. J. (2018) P53 Suppresses Metabolic Stress-Induced Ferroptosis in Cancer Cells. *Cell Rep* **22**:569–575.
- Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., ... Golub, T. R. (2022) Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science* **375**:1254–1261.
- Umansky, S. R. (1982) The genetic program of cell death. hypothesis and some applications: Transformation, carcinogenesis, ageing. *J Theor Biol* **97**:591–602.
- Vigneswara, V. & Ahmed, Z. (2020) The Role of Caspase-2 in Regulating Cell Fate. *Cells* **9**:1259.
- Wang, F., Gómez-Sintes, R. & Boya, P. (2018) Lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Traffic* **19**:918–931.
- Xiong, C., Ling, H., Hao, Q. & Zhou, X. (2023) Cuproptosis: P53-regulated metabolic cell death? *Cell Death Differ* **30**:876–884.
- Yan, X., Zhou, R. & Ma, Z. (2019) Autophagy—Cell Survival and Death. Teoksessa Z.-H. Qin (Toim.), *Autophagy: Biology and Diseases* (Vsk. 1206, ss. 667–696). Singapore: Springer Singapore.
- Yasuma, T. & Gabazza, E. C. (2024) Cell Death in Acute Organ Injury and Fibrosis. *Int J Mol Sci* **25**:3930.
- Yuan, J. & Ofengeim, D. (2024) A guide to cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* **25**:379–395.