

# **Mitokondrioiden keskeinen merkitys terveydessä ja sairauksissa**

Biokemia  
LuK-tutkielma

Laatija:  
Minttu Rokkila

28.5.2025  
Turku

Kandidaatintutkielma

**Oppiaine:** Biokemia

**Tekijä:** Minttu Rokkila

**Otsikko:** Mitokondrioiden keskeinen merkitys terveydessä ja sairauksissa

**Ohjaaja:** FT Johanna Jokinen

**Sivumäärä:** 21 sivua

**Päivämäärä:** 28.5.2025

Mitokondriot ovat solujen voimalaitoksia, jotka tuottavat energiaa elimistömme tarpeisiin. Mitokondrioiden toiminta ei kuitenkaan pelkästään rajoitu energiantuotantoon, vaan niillä on myös tärkeä rooli ylläpitää elimistömme terveyden normaaleja toimintoja. Apoptoosi eli ohjattu solukuolema on yksi tärkeimmistä tapahtumista, mihin mitokondriot osallistuvat. Mitokondriot säätelevät myös immuunipuolustusta sekä osallistuvat solujen normaalin toiminnan valvomiseen. Ajan myötä tapahtuvat tyypilliset muutokset mitokondrioissa ja niiden säätelmissä tapahtumissa johtavat normaaliin ikääntymiseen.

Häiriöt mitokondrioiden toiminnassa voivat johtaa erilaisiin mitokondriaalisiin sairauksiin, kuten hermoston rappeutumissairauksiin sekä syöpään. Tutkielmassa perehdytään hermoston rappeutumissairauksista Alzheimerin sekä Parkinsonin tautiin. Hermoston rappeutumissairauksissa on tutkittu hoitomuotona antioksidantteja, jotka vaikuttavat mitokondrioiden toimintaan lieventäen niiden toiminnanhäiriöitä. Mitokondrioiden DNA:ssa sijaitseva D-silmukka on herkkä mutaatioiden aiheuttamille muutoksille, mitkä johtavat esimerkiksi proteiinien tuotannon häiriintymiseen. Häiriöt vaikuttavat hengitysketjun toimintaan ja voivat johtaa syövän syntyyn. Tämän vuoksi D-silmukan tutkiminen syöpähoitojen kannalta on erittäin merkittävää.

**Avainsanat:** Mitokondrio, mtDNA, apoptoosi, immuunipuolustus, laadunvalvonta, ikääntyminen, Parkinson, Alzheimer, syöpä

# **Sisällysluettelo**

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Mitokondrio</b>	<b>5</b>
2.1	Rakenne	5
2.2	Toiminta	6
2.3	Mitokondriaalinen DNA ja sen periytyminen	7
<b>3</b>	<b>Mitokondrioiden vaikutus terveyteen</b>	<b>9</b>
3.1	Vaikutus solukuoleman avaintekijänä	9
3.2	Immuunipuolustuksen säätely	11
3.3	Solujen toiminnan valvonta	12
3.4	Vaikutus normaaliin ikääntymiseen	14
<b>4</b>	<b>Mitokondriaalisia sairauksia</b>	<b>16</b>
4.1	Hermoston rappeutumissairaudet	16
4.1.1	Parkinsonin tauti	16
4.1.2	Alzheimerin tauti	17
4.2	Syöpä	19
<b>5</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>22</b>
	<b>Lähdeluettelo</b>	<b>23</b>

## 1 Johdanto

Mitokondriot ovat solujen voimalaitoksia, jotka Von Kölliker löysi vuonna 1856 (Van Der Giezen 2011). Myöhemmin ne nimettiin mitokondrioiksi vuonna 1898. Mitokondriot ovat organelleja, joilla on oma DNA eli mtDNA, joka löydettiin 1960-luvun alkupuolella (Chinnery 2003a). Sen jälkeen, 1980-luvulla, julkaistiin ihmisen mtDNA:n geenisekvenssi, mistä lähtien mitokondrioiden vaikutusta terveyteen ja sairauksiin on voitu tutkia paremmin. Vuonna 1978 Peter Mitchell voitti Nobelin palkinnon mitokondrion oksidatiivisen fosforylaation selittämisestä kemiosmoottisen hypoteesin avulla, mikä edelleen korosti mitokondrioiden tärkeää roolia solussa (Van Der Giezen 2011). Evoluutiivisesti mitokondriot ovat kehittyneet endosymbioositeorian mukaisesti  $\alpha$ -proteobakteereista, kun varhaiseukaryootti otti proteobakteerin sisäänsä. Tämä johti samalla nykyisten eukaryoottien, jotka sisältävät mitokondrioita, evoluutioon.

Mitokondrioiden tärkein tehtävä on tuottaa energiaa solujen toiminnalle oksidatiivisessa fosforylaatiossa, mutta ne osallistuvat myös moniin muihin tärkeisiin tehtäviin (Suomalainen ja Nunnari 2024). Mitokondriot säätelevät kalsiumtasapainoa soluissa (Z. Xu ja muut 2016). Kalsium on tärkeä signaalintimolekyyli, joten sen säätely on elintärkeää solujen toiminnan kannalta (Bianchi ja muut 2004). Mitokondriot säätelevät myös toisia signaalintimolekyyliä eli ROS-yhdisteitä, jotka ovat myös tärkeitä solujen toiminnalle (Suomalainen ja Nunnari 2024).

Mitokondrioilla on tärkeä rooli terveydessä, mutta niillä on myös vaikutus tiettyjen sairauksien puhkeamiseen ja etenemiseen. Tärkeitä terveyteen vaikuttavia asioita, joihin mitokondriot osallistuvat ovat apoptoosi, immuunipuolustus ja solujen laadunvalvonta (Suomalainen ja Nunnari 2024). Mitokondrioilla on myös vaikutusta ikääntymiseen ja sen etenemiseen.

Mitokondriaalisia sairauksia on monenlaisia, mutta tässä kandidaatintutkielmassa keskitytään Parkinsonin ja Alzheimerin tautiin sekä syöpään ja mitokondrioiden yhteyttä näihin sairauksiin (Jiménez-Delgado ja muut 2021; Monzio Compagnoni ja muut 2020; Sharma ja Sampath 2019).

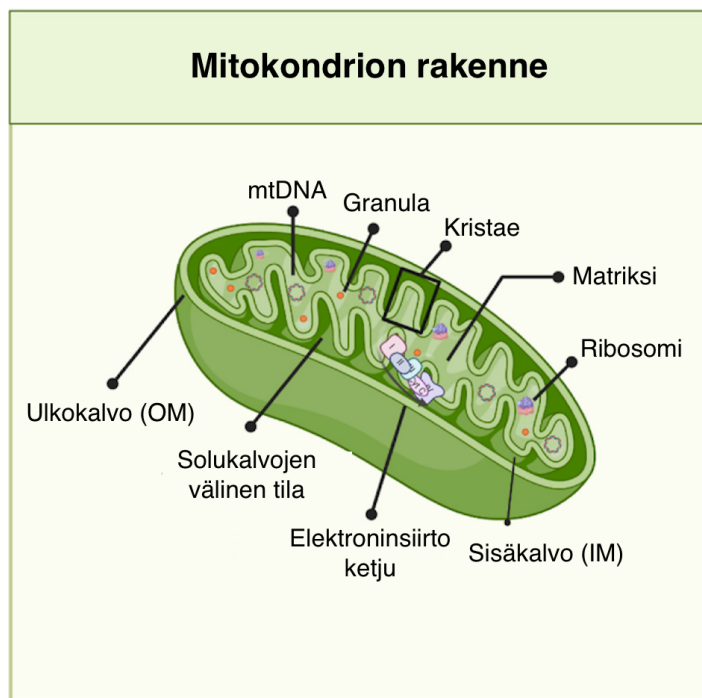
## 2 Mitokondrio

### 2.1 Rakenne

Mitokondriot ovat pieniä, kaksinkertaisen solukalvon ympäröimiä soluelimiä. Ulkonäöltään ne ovat sylinterin muotoisia, halkaisijaltaan 0,5–1 µm:n kokoisia soluelimiä (Alberts 2002). Mitokondriot ovat aktiivisia dynaamisia organelleja, sillä ne jakautuvat, haarautuvat ja yhdistyvät jatkuvasti, muodostaen retikulaarisia verkostoja (Mckee ja Mckee 2009).

Kuvassa 1 esitetään mitokondrioiden rakennetta, missä näkyy ulkoinen solukalvo (OM, Outer membrane), joka on tasainen ja sen läpäisee useat eri molekyylit (Mckee ja Mckee 2009). Ulkoisella solukalvolla on lipidejä ja se sisältää  $\beta$ -tyynyri proteiineja, jotka mahdollistavat molekyylien kulkemisen mitokondrion kalvon läpi (Suomalainen ja Nunnari 2024). Ulkoinen solukalvo sisältää myös useita poriiniproteiineja, jotka muodostavat kanavia solukalvon lävitse, mahdollistaen pienten molekyylien ja ionien kulkemisen solukalvon läpi (Alberts 2002). Mitokondrion sisäinen solukalvo (engl. *inner membrane*, IM) on puolestaan läpäisemätön solukalvo, joka ei päästä lävitseen ioneja tai orgaanisia molekyylejä (Mckee ja Mckee 2009). Sisäisellä solukalvolla on tärkeä tehtävä, sillä se sisältää rakenteita, jotka ovat vastuussa ATP-molekyylien synteesistä. Lisäksi sisäisellä solukalvolla on molekyylien ja ionien kuljetuksesta vastaavia molekulaarisia komplekseja.

Nämä kaksi solukalvoa muodostavat yhdessä kaksi muuta mitokondrion rakennetta eli matriksin ja solukalvojen välisen tilan (Suomalainen ja Nunnari 2024). Matriksi on mitokondrion sisäinen rakenne, jossa tapahtuvat monet biosynteettiset reaktiot, esimerkiksi sitruunahappokierto,  $\beta$ -rasvahappojen hapetus sekä aminohappojen hapetus (Nelson ja Cox 2013). Matriksi sisältää näihin biosynteettisiin reaktioihin tarvittavat entsyymit, joiden konsentraatio matriksissa on suuri (Alberts 2002). Mitokondriaalista DNA:ta sijaitsee matriksissa useita kopioita. Lisäksi mitokondriaaliset ribosomit, siirtäjä-RNA (tRNA) ja mitokondrion ilmentymiseen vaadittavat entsyymit sijaitsevat matriksissa. Solukalvojen välisessä tilassa on entsyymejä, jotka fosforyloivat muita nukleotideja hyödyntämällä ATP:tä, joka poistuu matriksista.



Kuva 1. Mitokondrion rakenne poikkileikkauksena (K. Xu ja muut 2024).

## 2.2 Toiminta

Mitokondriot ovat elimistömme energiantuottajia (Sharma ja Sampath 2019). Yksi tärkein ja tunnetuin mitokondrion prosesseista on ATP-synteesi, joka tapahtuu soluhengityksen eri vaiheissa (Nelson ja Cox 2013). Soluhengitys koostuu glykolyysistä, sitruunahappokierrosta ja oksidatiivisesta fosforylaatiosta. Mitokondriolla on myös muita tärkeitä solujen toimintaan liittyviä tehtäviä.

Glykolyysi tapahtuu soluhengityksen alussa ja siinä glukoosista muodostetaan kaksi pyruvaattimolekyyliä (Nelson ja Cox 2013). Pyruvaattien muodostus tapahtuu anaerobisissa oloissa, sarjassa entsyymikatalysoituja reaktioita, jolloin glukoosista vapautuu energiaa ATP:n ja NADH:n muodossa. Jos happea ei ole saatavilla, pyruvaatti jatkaa käymisreaktioihin, joissa muodostuu laktaattia tai etanolia. Jos happea on saatavilla, pyruvaatti etenee sitruunahappokierto. Sitruunahappokierron lähtöaineena voidaan pyruvaatin sijasta käyttää myös muita sokereita, aminohappoja sekä rasvahappoja. Sitruunahappokiertoon menevän lähtöaineen asetyyliryhmät hapetetaan neljässä eri vaiheessa, joissa lähtöaineen elektronit kerätään ja samalla vapautuu hiilidioksidia. Viimeisessä vaiheessa eli oksidatiivisessa fosforylaatiosta NADH ja  $FADH_2$  kuljettavat elektronit elektroninsiirtoketjun

elektroninkantajille, joiden elektronivirta tuottaa ATP:tä samalla muokaten hapesta ( $O_2$ ) vettä ( $H_2O$ ).

ROS eli reaktiiviset oksidatiiviset yhdisteet ovat hapesta muodostuvia erittäin reaktiivisia molekyyliä, joita ovat esimerkiksi vetyperoksidi ( $H_2O_2$ ), superoksidi ( $O_2^-$ ) ja hydroksyyliiradikaali ( $OH^-$ ) (Suomalainen ja Nunnari 2024). Niitä muodostuu oksidatiivisen fosforylaation sivutuotteina ja niiden säätely on tärkeää, sillä ne voivat aiheuttaa vahinkoa DNA:lle, proteiineille ja lipideille. Elektrokemiallinen potentiaali ( $\Delta\Psi_{mv}$ ) antaa energiaa niiden tuotannolle sekä myös säätelee niiden toimintaa. Vaikka ROS-yhdisteet voivat olla haitallisia soluille, ne ovat kuitenkin tärkeitä signaalintimolekyyliä, jotka säätelevät lihasten kasvua, kantasolujen erilaistumista sekä punasolujen kypsymistä.

Kalsiumin ( $Ca^{2+}$ ) homeostasian säätely on myös yksi mitokondrioiden tärkeä tehtävä (Z. Xu ja muut 2016). Mitokondriot pystyvät absorboimaan kalsiumia nopeasti ja ne voivat sisältää vähintään kymmenen kertaa tai jopa enemmän kalsiumioneja kuin solulima. Kalsium on tärkeä signaalintimolekyyli ja se toimii avainasemassa kaikille eukaryoottisten solujen reaktioille (Bianchi ja muut 2004; Z. Xu ja muut 2016). Kalsiumionit vapautuvat mitokondriosta, josta ne pääsevät vaikuttamaan soluliman kalsiumtasapainoon ja säätelemään solujen signaalia (Z. Xu ja muut 2016). Kalsium on tärkeä myös lihasten supistumisessa, hermosolujen signaalinnissa sekä pitkäkestoisten prosessien säätelyssä.

### **2.3 Mitokondriaalinen DNA ja sen periytyminen**

Mitokondriot ovat kehittyneet endosymbioositeorian mukaisesti bakteereista. Niiden kehitys johti eukaryoottisten solujen evoluutioon, sillä ne kykenivät omaan energiantuotantoon (Suomalainen ja Nunnari 2024). Eukaryoottisolujen kehittyessä mitokondriot menettivät alkuperäisen genominsa ja osa mitokondrioista siirtyi tumaan. Evoluutiivisesti alkuperäisen genomien menettäminen oli tärkeää, sillä solut pääsivät kehittymään uusille radoille.

Mitokondriaalinen DNA on kooltaan 16,6 kb ja se koodaa 13 proteiinia, joita tarvitaan oksidatiivisessa fosforylaatiossa ATP:n tuotannossa (Sharma ja Sampath 2019). MtDNA on kaksinauhainen ja muistuttaa muodoltaan plasmidia, eli se on rengasmaisen DNA-juoste. Mitokondrio ei kuitenkaan kykene yksin tuottamaan kaikkia tarvitsemiensa proteiineja, vaan suurin osa niistä tuotetaan solun oman perintöaineksen koodaamana. Tumasta nämä proteiinit kuljetetaan mitokondrioon omille paikoilleen kuin sisä- ja ulkokalvoille. Mitokondrion DNA ei kierry samalla tavalla histonien ympärille kuin tumassa sijaitseva DNA (Suomalainen ja

Nunnari 2024). Sen sijaan mitokondriaalinen transkriptiofaktori A eli TFAM-proteiini kietoo mtDNA:n histonimaiselle superkierteelle. TFAM-proteiinia koodataan solun tuman perintöaineksesta.

MtDNA:n ei-koodaava alue huolehtii transkription ja translaation säätelystä (Sharma ja Sampath 2019). Koodaava alue puolestaan sisältää aloituskohdan replikaation yhdelle juosteelle sekä aloituskohdan molempien juosteiden transkriptiolle. MtDNA:n säätelyalueella sijaitsee siirtosilmukka eli D-silmukka (engl. *displacement loop*, *D-loop*)(Chinnery 2003b; Sharma ja Sampath 2019). Se on kooltaan 1,1 kb ja sen tehtävä on osallistua transkription ja replikaation säätelyyn (Chinnery 2003b). D-silmukka on kokonaisuus kolmen DNA-juosteen yhdistelmästä, johon kuuluu raskas (H) ja kevyt (L) juoste sekä osittain replikoitu raskas juoste, joka on sitoutunut kevyeen juosteeseen vetysidoksin (Sharma ja Sampath 2019). D-silmukka on tärkeä mtDNA:n replikoitumisen kannalta, sillä se on replikoitumisen aloituskohta ja sisältää transkription promoottorit.

Munasolut ja siittiöt sisältävät mitokondriaalista DNA:ta, jonka sikiö saa hedelmöityksen jälkeen (Sato ja Sato 2012). MtDNA periytyy lapsille vain äitilinjan kautta munasolusta. Isälinjan puolelta mtDNA:ta ei periydy, sillä se hajotetaan sikiönkehityksen aikana mitofagiolla (Sato ja Sato 2012; Suomalainen ja Nunnari 2024). Mitofagia on ei-haluttujen mitokondrioiden spesifinen hajotustapa, jota kuvaillaan kappaleessa 3.3 (Suomalainen ja Nunnari 2024). Ubikitinaatiota on raportoitu tapahtuvan somaattisissa soluissa mitofagian aikana (Sato ja Sato 2012). Sitä kuitenkin tapahtuu niin vähän, että sen toteaminen immunovärjäyksen avulla ei ole mahdollista, mutta asian varmistaminen vaatii lisätutkimuksia. Tämän teorian mukaan siittiöiden mitokondriot merkitään ubikitiinillä, jolloin autofagosomi pystyy hajottamaan ne. Syy, miksi siittiöiden mtDNA hajotetaan sikiöistä, on toinen tutkimuksen alla oleva aihe. Tällä hetkellä yksi hypoteesi on, että isältä saatava mtDNA ja mitokondriot vaurioituvat ennen hedelmöitystä vapaiden radikaalien takia, ja vahingolliset mitokondriot tulee hajottaa, jottei niiden mtDNA periydy eteenpäin.

### 3 Mitokondrioiden vaikutus terveyteen

Mitokondriot ovat erittäin tärkeitä organelleja myös muiden toimintojen kuin pelkästään oksidatiivisen fosforylaation kannalta (Shteiinfer-Kuzmine ja muut 2021). Ne huolehtivat monista eri toiminnoista elimistössä, minkä avulla saadaan ylläpidettyä homeostasiaa ja huolehdittua elimistön normaalista toiminnasta. Mitokondriot huolehtivat elimistön metabolian säätelystä, mikä takaa energiaa ja molekyyliprekursorit solutoimintoihin, geenien ilmentymiseen sekä signaalointiin (Suomalainen ja Nunnari 2024).

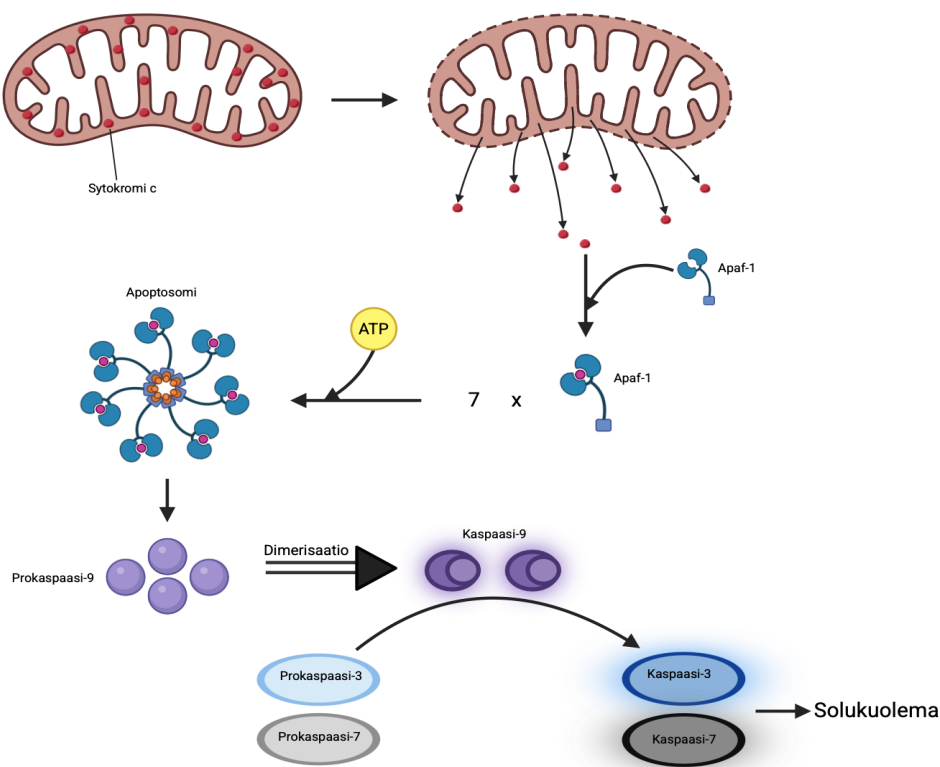
#### 3.1 Vaikutus solukuoleman avaintekijänä

Apoptoosi eli solukuolema on monisoluisten organismien kehittämä itsepuolustusmekanismi, jonka avulla infektoidut, vahingoittuneet ja epätoivotut solut saadaan tuhottua (Wang ja Youle 2009). Apoptoosi etenee tarkkaan määritettyä reittiä: solun kutistuminen, kromatiinin kertyminen tuman solukalvoon ja tuman fragmentoituminen. Apoptoosi on tärkeää soluille, sillä sen avulla saadaan puolustauduttua patogeenejä, genotoksista stressiä, syöpää ja immuunisairauksia vastaan.

Mitokondrioilla on tärkeä rooli solukuoleman reittien yhdistämisessä ja itse solukuoleman toiminnan pyörittämisessä (Wang ja Youle 2009). Stressitekijän signaloidessa solukuoleman alkamisesta yksi ensimmäisistä vasteista on mitokondrion solukalvon läpäisevyyden kasvu (Nelson ja Cox 2013). Sen ansiosta tärkein apoptoottinen proteiini eli sytokromi c pääsee mitokondrion solukalvojen välisestä tilasta solulimaan (kuva 2) (Nelson ja Cox 2013; Wang ja Youle 2009). Sytokromi c:n rooli apoptoosissa on todistettu niin biokemiallisesti kuin geneettisesti (Gorman ja muut 2000). Sytokromi c:llä on myös tärkeä rooli elektroninsiirtoketjussa ATP:n tuotannossa. Elimistön energiatasoilla on myös huomattu olevan yhteys apoptoosiin. Solunsisäisiä ATP-pitoisuuksia on mitattu apoptoosin aikana ja niissä on huomattu selvää vähenemistä. Tämä johtuu siitä, että apoptoosin aikana sytokromi c:tä vapautuu mitokondriosta, jolloin sitä ei saada tarpeeksi käyttöön elektroninsiirtoketjun aikana. Tällöin ATP-pitoisuus vähenee ja apoptoosia voidaan tutkia.

Solulimassa sytokromi c vuorovaikuttaa Apaf-1 (engl. *apoptosis protease activating factor-1*) -proteiinin monomeerien kanssa (kuva 2). Sen vaikutuksesta seitsemästä apaf-1:stä ja seitsemästä sytokromi c:stä muodostuu apoptosomiproteiinikompleksi (Nelson ja Cox 2013).

Apoptosomin ansiosta prokaspasii-9 aktivoituu kaspasii-9:ksi, joka katalysoi kaspasii-3 ja kaspasii-7:n toiminnan. Nämä kaksi kaspasaa huolehtivat solukuoleman tapahtumisesta.



Kuva 2. Mitokondriot apoptoosissa. Sytokromi c:n vapautuminen mitokondriosta johtaa apoptosomin muodostumiseen, joka puolestaan vaikuttaa kaspasien toimintaan. Kaspasit osallistuvat solukuolemaan. (Nelson ja Cox 2013).

Mitokondrion ulkokalvolla sijaitseva jännitteestä riippuvainen anionikanava 1 (engl. *voltage-dependent anion channel 1, VDAC1*) on yksi tärkeimmistä tekijöistä apoptoosissa (Keinan ja muut 2013; Shteinifer-Kuzmine ja muut 2021). Sen vaikutuksesta mitokondriosta vapautuu apoptoottisia proteiineja ja anti-apoptoottisten proteiinien aktiivisuus estetään.

Mitokondrion sisäkalvolla sijaitsee Bcl-2-perheen proteiineja, joilla on huomattu olevan tärkeä tehtävä mitokondrion toiminnan säätelyssä (Wang ja Youle 2009). Perheeseen kuuluu sekä apoptoottisia (Bax, Bak ja Bok) että anti-apoptoottisia proteiineja (Bc-XL, Bcl-w, Mcl-1, A1, Bcl-Rambo, Bcl-L10 ja Bcl-G). Anti-apoptoottiset proteiinit säätelevät apoptoosia esimerkiksi estämällä sytokromi c:n toimintaa. Apoptoottisista proteiineista pääasiassa Bax ja Bak määräävät, tuhoataanko solu vai ei. Bax sijaitsee solulimassa, mutta apoptoosin aikana se siirtyy mitokondrioon. Mitokondriossa Bax muuttuu konformaationaalisesti monomeeristä oligomeeriksi. Apoptoosin tärkeimmiksi upstream-prosesseiksi on määritelty Bax-proteiinin

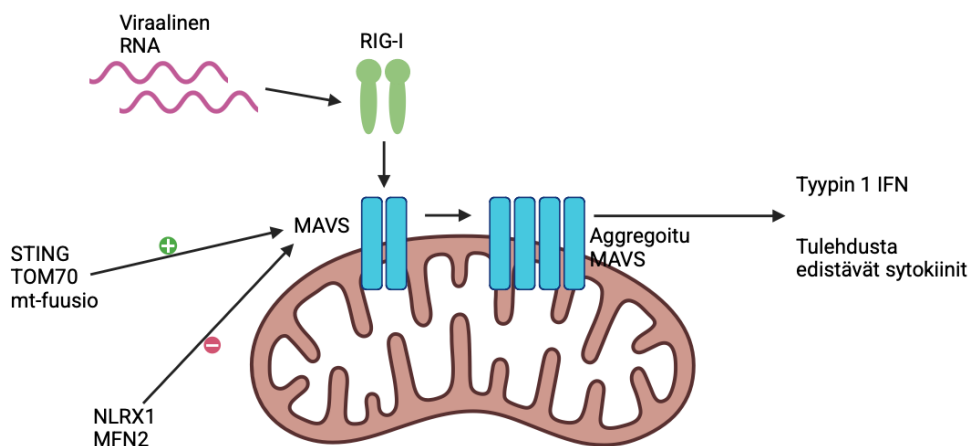
siirtyminen mitokondrioon ja sytokromi c:n vapautuminen mitokondriosta. Bax ja Bak pystyvät myös vuorovaikuttamaan VDAC1-proteiinin kanssa, jolloin VDAC1-proteiinin poriiinikäytävän muodostus kiihtyy ja sytokromi c:n kulku mahdollistuu (Gorman ja muut 2000). Anti-apoptoottiset proteiinit estävät apoptoosia juuri päinvastaisella mekanismilla eli estämällä VDAC1-proteiinin kanavan muodostuksen.

### 3.2 Immuunipuolustuksen säätely

Immuunivasteeseen osallistuminen on myös yksi tärkeä mitokondrioiden tehtävä terveyden kannalta (Suomalainen ja Nunnari 2024). Tulehdustilat syntyvät patogeenin päästessä elimistöön, jolloin se laukaisee puolustusvasteen (K. Xu ja muut 2024). Esimerkiksi virusinfektiot aiheuttavat mitokondrion komponenttien, kuten mtDNA:n, RNA:n ja mitokondrioperäisten formyylipeptidien eli mDAMP:n vapautuksen solulimaan (Suomalainen ja Nunnari 2024). Formyylipeptidit toimivat tehokkaina tulehdusta estävinä antigeneinä synnynnäisessä immuunipuolustuksessa. Mitokondrion ulkoisen solukalvon läpäisevyyden kasvu edesauttaa näitä komponentteja pääsemään solulimaan (K. Xu ja muut 2024). Häiriöt mitokondrion toiminnassa voivat ulkokalvon läpäisevyyden vuoksi johtaa vaarasignaaleiden vapautumiseen, mikä laukaisee tulehdusreaktioita.

Formyylipeptidit aktivoivat solun mallintunnistusreseptoreita (engl. *cellular pattern recognition receptors*) eli PRR-reseptoreita. Yksi tälläisistä PRR-reseptoreista on RIG-I, joka sitoo viruksen ja mtRNA:n aktivoidakseen sen (Suomalainen ja Nunnari 2024). Tämä voi muokata varhaista vaikutusta infektiin, mikä kertoo siitä, että mtRNA on sidoksissa immuunivasteeseen. DNA:n ja RNA:n PRR-reseptorien aktivointireitit käynnistävät downstream-kaskadi-immunivasteen. Kaskadi-immuunivaste tehostaa tuman transkriptiotapahtumia, mikä johtaa tyypin 1 interferonivasteeseen. Tämä puolestaan johtaa sytokiinien, jotka torjuvat infektiota, vapautumiseen. Näin kehittyy tehokas mikrobien torjuntaympäristö, joka varmistaa adaptiivisen immuunivasteen oikea-aikaisen aktivoinnin (Tait ja Green 2012).

RIG-I aktivoituessa solulimassa, se havaitsee sinne tulleen kaksinauhaisen viraalisen RNA:n ja siirtyy mitokondrion ulkokalvolle (kuva 3) (Tait ja Green 2012). Siellä se aktivoi MAVS-proteiinin, jolloin se oligomerisoituu ja tehostaa tyypin 1 interferonien tuotantoa ja tulehdusta edistäviä sytokiinejä. MAVS-proteiinin toimintaa stimuloivat positiiviset (STING, Tom70 ja mitokondriaalinen fuusio) ja negatiiviset säätelijät (NLRX1 ja MFN2).



Kuva 3. RIG-I -reseptorin aktivoiva vaikutus mitokondriolla sijaitsevaan MAVS-proteiiniin, jonka aggregoitumisen seurauksena muodostuu tyypin 1 interferoneja ja tulehdusta edistäviä sytokiinejä (Tait ja Green 2012).

Mitokondriot osallistuvat siis tehokkaasti synnynnäisen immuunipuolustuksen säätelyyn eri tasoilla (Tait ja Green 2012). Tärkeä tehtävä mitokondrioilla on etenkin mitokondrioperäisten formyylipeptidien eli mDAMP:ien vapauttamisessa, sillä niillä on suuri rooli immuunivasteen muodostumisessa. Ilman mitokondrioita siis immuunipuolustus ei toimisi kunnolla eikä interferoneja ja sytokiineja saataisi muodostettua.

### 3.3 Solujen toiminnan valvonta

Solujen toiminnan laadunvalvonnalla on merkittävä rooli mitokondrioiden normaalin toiminnan takaamiseksi (Suomalainen ja Nunnari 2024). Toiminnanhäiriöt käynnistävät stressivasteita, kuten esimerkiksi vahingoittuneiden proteiinien poiston. Mitokondrioiden on jatkuvasti signaloitava elimistön solujen kanssa, jotta toiminnanhäiriöiltä välttyttäisiin (Vazquez-Calvo ja muut 2020).

Mitokondrion DNA koodaa 13 tärkeää proteiinia, joita tarvitaan ATP-synteesissä (Vazquez-Calvo ja muut 2020). Tämän vuoksi proteiinien tuotannon translaation on oltava jatkuvassa kontrollissa, jotta elimistön energiantuotanto saadaan taattua. Translaation jokaista vaihetta säädelään huolellisesti, sillä virheet translaatiossa voivat johtaa oksidatiivisen fosforylaation alayksiköiden kasaantumiseen. Nämä alayksiköt ovat hydrofobisia ja haitallisia mitokondrion homeostasialle niiden häiritessä oksidatiivisen fosforylaation energiantuotantoa. Proteiinin tuotantoon vaikutetaan esimerkiksi ubikitoinnin avulla (Baker ja muut 2011). Siinä

virheelliset proteiinit merkitään pienellä ubikitiini-proteiinilla, joka toimii niin sanotusti osoitelappuna proteasomille. Proteasomi tunnistaa merkityt proteiinit ja hajottaa ne, ettei niillä olisi haitallista vaikutusta mitokondrion toimintaan ja homeostasiaan.

Yksi merkittävimmistä ja tutkituimmista mitokondrion keino huolehtia omasta toiminnastaan on selektiivinen makroautofagia tai mitofagia (Suomalainen ja Nunnari 2024). Niissä mitokondrion osia tai koko mitokondrio ohjataan lysosomiin hajotettavaksi. Tärkein tehtävä on Pink1-kinaasilla, joka tuodaan mitokondrion sisäkalvolle, missä rhomboidi-proteaasi pilkkoo sen (Baker ja muut 2011; Suomalainen ja Nunnari 2024). Pink1 lajitellaan mitokondrion ulkokalvolle, missä se muodostaa E3 ubikitiiniligaasi-Parkinin kanssa järjestelmän (Baker ja muut 2011). Tämä järjestelmä puolestaan aktivoi ubikitiini-proteasomi-järjestelmän (UPS). UPS:n aktivoituminen johtaa laajaan proteiinien hajoamiseen, joka aktivoi mitofagian käynnistymisen.

Myös itse mitokondrio tarvitsee laadunvalvontaa, sillä se on dynaaminen organelli (Baker ja muut 2011). Fuusio on yksi tapa huolehtia laadunvalvonnasta. Vahingoittuneet mitokondriot fuusioituvat eli yhdistyvät funktionaalisten mitokondrioiden kanssa, jolloin vahingoittuneet mitokondriot pystyvät täyttämään varantonsa. Fuusio on yksi tärkeimmistä laadunvalvonnan keinoista mitokondrioilla ja sen toiminnan häiriintyminen tai menetys voi johtaa mitokondrion soluhengityksen aktiivisuuden vähenemiseen. Liian vioittunut mitokondrio voi kuitenkin fuusioituessaan aiheuttaa lisää vahinkoa. Tämän vuoksi mitokondriot voivat myös estää fuusion, jos ne ovat liian vioittuneita. Mitokondrioiden membraanipotentiali häviää, minkä vuoksi niille ei ole mahdollista fuusioitua funktionaalisen mitokondrion kanssa. Lopulta vioittuneet mitokondriot hajotetaan mitofagian avulla.

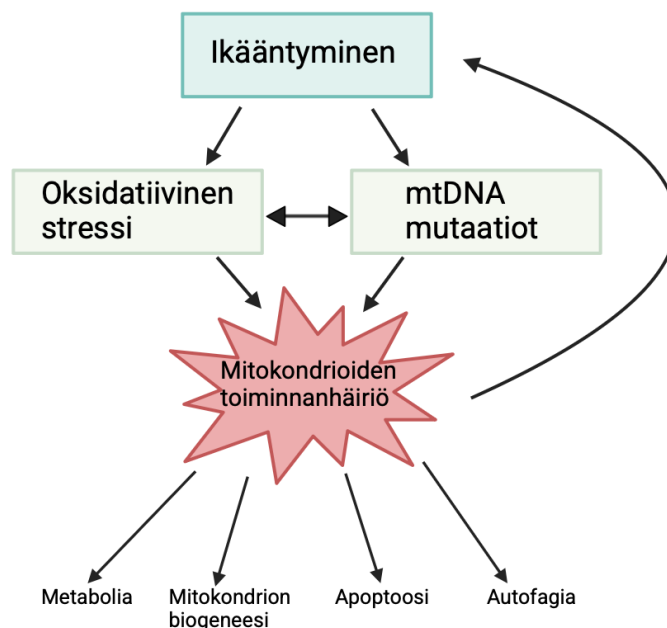
Proteaasit ovat tärkeitä entsyymeitä mitokondrioille ja niitä esiintyy useita erilaisia mitokondrioiden osissa (Suomalainen ja Nunnari 2024). Ne vastaavat ensimmäisenä tahona mitokondrion laadunvalvonnasta. Mitokondrion solukalvojen välisessä tilassa, matriksissa sekä sisäkalvolla sijaitsevat AAA-proteaasit. Ne huolehtivat proteiinien valvomisesta, poimimisesta sekä hajottavat väärin laskostuneita, rakennettuja ja vahingoittuneita proteiineja. Toinen tärkeä proteaasi on OMA1, joka aktivoituu joko sisäkalvojen jännite-eron menetyksen, lämmön tai toksiinien seurauksena. OMA1 toimii negatiivisena palautesilmukkana eli se rajoittaa omaa aktiivisuuttaan, joka inaktivoi OPA1-GTPaasin. OPA1:n inaktivointi johtaa mitokondrion fragmentoitumiseen, joka edistää mitofagiaa. OPA1:n inhibointia on ehdotettu terapeuttiseksi

hoitomuodoksi syöpää vastaan, sillä sen yliekspressoitumisen/yliaktivaation on huomattu hillitsevän kasvainten muodostumista. Kuitenkin OPA1:n käyttäminen terapeuttisena hoitomuotona on vielä tutkimusvaiheessa, sillä OPA1:n toiminta-alueita ei ole vielä saatu selvitettyä tarpeeksi.

### 3.4 Vaikutus normaaliin ikääntymiseen

Ikääntyminen johtuu monista eri tekijöistä ihmiskehossa, mutta on huomattu, että myös mitokondrioilla on vaikutusta ikääntymiseen ja siitä aiheutuviin sairauksiin (Suomalainen ja Nunnari 2024). Ikääntyminen johtuu kudosspesifistisistä muutoksista mitokondrioissa, mitkä ovat normaaleja ihmisen ikääntyessä. Mitokondriaalisen DNA:n eli mtDNA:n vähentyvän määrän on huomattu olevan yhteydessä normaaliin ikääntymiseen ja siihen liittyvään diabetekseen sekä hermostonrappeutumissairauksiin (Sharma ja Sampath 2019). Luurankolihaksistossa ja ihon fibroblasteissa tapahtuva ikääntyminen johtuu mutaatioista mitokondrion kontrollialueella. Heikentynyt aktiivisuus mitokondrion toiminnassa, kuten laadunvalvonnassa, johtaa solujen toiminnan häiriintymiseen ja ikääntymiseen (Baker ja muut 2011).

ROS-yhdisteet on luettu mukaan yhdeksi tärkeimmäksi tekijäksi ikääntymisessä sen jälkeen, kun Denham Harman esitti, että ikääntymisen edetessä mtDNA:n mutaatiot kertyvät (Suomalainen ja Nunnari 2024). Mutaatioiden kertyminen johtaa vapaiden radikaalien määrän kasvuun, mitkä puolestaan lisäävät mutageneesiä mtDNA:ssa (Kuva. 4). MtDNA on myös huomattavasti alttiimpi ikääntymisen aiheuttamille vaurioille verrattuna genomiseen DNA:han (Sharma ja Sampath 2019). Esimerkiksi mtDNA vaurioituu jo huomattavasti pienemmillä ROS-yhdisteiden pitoisuuksilla kuin genomisen DNA. Lisäksi mtDNA:n korjausprosessi on hitaampaa kuin genomisen DNA:n. Yhdessä toisiinsa vaikuttavat ROS-yhdisteiden aiheuttama oksidatiivinen stressi sekä mtDNA:n mutaatiot johtavat ikääntymisen edetessä tapahtuviin tyypillisiin mitokondrioiden toiminnanhäiriöihin (Kuva. 4) (Cedikova ja muut 2016). Toiminnanhäiriöt vaikuttavat mitokondrioiden metaboliaan, biogeneesiin, apoptoosiin ja autofagiaan.



Kuva 4. Ikääntymisen vaikutus mitokondrioiden toimintaan oksidatiivisen stressin ja mtDNA:n mutaatioiden kautta, mitkä vaikuttavat mitokondrioiden metaboliaan, biogeneesiin, apoptoosiin ja autofagiaan (Cedikova ja muut 2016).

Vauriot mtDNA:ssa johtavat myös muutoksiin mitokondrion toimintakapasiteetissa (Swerdlow ja muut 2017). Esimerkiksi hengitysketjun kahdessa entsyymissä, NADH:ssa ja sytokromioksidaasissa, on huomattu heikentyneitä tehokkuutta iän myötä. Tämä aiheuttaa ATP:n tuotannon vähenemistä mitokondriossa, mikä puolestaan johtaa ROS-yhdisteiden tuotantoon, mitokondrion membraanin depolarisaatioon ja heikentyneeseen kykyyn puskuroida kalsiumia.

## 4 Mitokondriaalisia sairauksia

### 4.1 Hermoston rappeutumissairaudet

#### 4.1.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti (engl. *Parkinson's disease*, PD) on hermoston rappeutumissairaus, joka aiheuttaa ihmisen motoriikkaan liittyviä vaikeuksia (Jiménez-Delgado ja muut 2021; Pienaar ja muut 2013). Näitä vaikeuksia ovat esimerkiksi lepovapina, jäykkyys, hidastunut liike, vaikeutunut kävely sekä asennon epävakaus (Pienaar ja muut 2013). Motoristen ongelmien lisäksi Parkinsonin tautiin liittyy myös muita oireita, kuten mielialaoireet, kognitiiviset oireet, uniongelmat, autonomisen hermoston toiminnan häiriöt sekä aistitoiminnan häiriöt.

Parkinsonin taudin aiheuttamaa neuronaalista kuolemaa, joka johtaa hermoston rappeutumiseen, on tutkittu paljon (Pienaar ja muut 2013). Tarkkaa mekanismia ei kuitenkaan ole onnistuttu selvittämään. Kuitenkin on havaittu, että mitokondrioilla on yhteys Parkinsonin taudin kehitymisessä: toiminnanhäiriöt johtavat energiametabolian ongelmiin. ROS-yhdisteiden määrän kasvu aiheuttaa oksidatiivista stressiä solulle ja lisää Parkinsonin taudin patogeneesiä (Jiménez-Delgado ja muut 2021).

Parkinsonin taudin yksi merkittävimmistä patologisista tunnusmerkeistä on solunsisäisten inkluusioiden eli Lewy-kappaleiden esiintyminen (Devi ja muut 2008). Lewy-kappaleet koostuvat  $\alpha$ -synukleiini-proteiinein aggregaateista eli kasaantuneista proteiineista.  $\alpha$ -synukleiini-proteiinien rooli varhaisessa Parkinsonin taudin puhkeamisessa on huomattava: triplikaatiot ja pistemutaatiot  $\alpha$ -synukleiini-proteiinin geeneissä johtavat taudin puhkeamiseen. Joissakin Parkinsonin taudin muodoissa huomattiin myös mutaatioita mitokondriossa sijaitsevissa Pink1- ja DJ1-geeneissä, jotka aiheuttavat toksisuutta mitokondrioissa ja näin niiden toiminnanhäiriötä. Mitokondriot ovat siis yksi  $\alpha$ -synukleiini-proteiinin suora kohde Parkinsonin taudin patogeneesissä.

Gun ja muiden tutkimuksessa havaittiin, että Parkinsonin tautia sairastavilla mitokondrion hengitysketjun kompleksi I:ssä oli puutostila, joka havaittiin verihiutaleista sekä harmaasta aineesta (Gu ja muut 1998). Kompleksi I:ssä esiintyvä puutostila johtuu  $\alpha$ -synukleiini-

proteiinista, joka alentaa kompleksin aktiivisuutta (Jiménez-Delgado ja muut 2021). Gun ja muiden tutkimuksessa huomattiin myös, että poikkeavuudet mitokondrion DNA:ssa ovat luultavasti näiden puutostilojen taustalla, ainakin osalla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista (Gu ja muut 1998).

Tällä hetkellä yhtenä mahdollisena hoitomuotona pidetään antioksidantteja, kuten melatoniinia (Jiménez-Delgado ja muut 2021). Delgadon ja muiden tutkimuksessa tutkittiin melatoniinin vaikutusta Parkinsonin tautiin. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään tietokonearvonnan avulla. Ensimmäinen ryhmä (melatoniini–lumelääke) sai melatoniinia 25 mg päivällä ja 30 minuuttia ennen nukkumaanmenoa kolmen kuukauden ajan, minkä jälkeen he olivat neljä päivää ilman hoitoa ja sen jälkeen saivat lumelääkettä 25 mg päivällä ja 30 minuuttia ennen nukkumaanmenoa kolmen kuukauden ajan. Toinen ryhmä (lumelääke–melatoniini) sai puolestaan kolmen kuukauden ajan lumelääkettä, jonka jälkeen he olivat neljä päivää ilman hoitoa ja viimeiset kolme kuukautta he saivat melatoniinia.

Delgadon ja muiden tutkimuksessa saatiin selville, että kolmen kuukauden melatoniinihoitajakson jälkeen molemmilla ryhmillä lipoperoksidien, typpioksidin metaboliittien ja karbonyyliryhmien määrät proteiineissa olivat pienemmät kuin samanaikaisen lumelääkeryhmän (Jiménez-Delgado ja muut 2021). Normaalisti Parkinsonin tautia sairastavilla näiden yhdisteiden pitoisuudet ovat suuremmat verrattuna terveisiin ihmisiin. Tutkimuksessa tulokset perustettiin näiden yhdisteiden pitoisuuksien määrään veressä. Lipoperoksidit, typpioksidin metaboliitit ja karbonyyliryhmät proteiineissa aiheuttavat soluille oksidatiivista stressiä, joka lisää Parkinsonin taudin patogeneesiä. Ne myös aiheuttavat vaurioita mitokondrioiden kompleksi I:een, joka on kytköksissä Parkinsonin tautiin. Melatoniinin antioksidanttinen vaikutus vähentää näiden yhdisteiden määrää veressä. Tutkimusten tulosten perusteella melatoniini korjaa mitokondrion toiminnan häiriöitä ja heikentää oksidatiivista stressiä.

#### 4.1.2 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti on yleisin hermostonrappeutumissairaus ja se on yleisin syy dementialle (Monzio Compagnoni ja muut 2020). Yleisimmin sitä esiintyy yli 65-vuotiailla, mutta se voi myös esiintyä nuoremmallakin iällä (Gowda ja muut 2022). Kuitenkin 30–50-vuotiailla se on erittäin harvinainen sairaus ja alle 30-vuotiailla vielä harvinaisempaa. Alzheimerin taudissa potilaan muisti sekä tietoisuus heikentyy ja lopulta tauti johtaa kuolemaan (Stefanova ja muut

2016). Alzheimerin tauti aiheutuu amyloidi- $\beta$ -plakkien ylituotannosta, joka johtuu mutaatioista amyloidi- $\beta$  kursoriproteiinissa (engl. *amyloid- $\beta$  precursor protein*, APP) (Gowda ja muut 2022). Hyperfosforyloituneet, solunsisäiset tau-proteiinit ovat myös yksi merkittävä osa Alzheimerin taudin tunnusmerkkejä (Monzio Compagnoni ja muut 2020).

Mitokondrioilla on tutkittu olevan yhteyttä Alzheimerin taudin syntyyn ja etenemiseen (Chen ja Yan 2010). Sairautta aiheuttavat amyloidi- $\beta$ -plakit kertyvät Alzheimerin aivojen mitokondrioihin, missä ne aiheuttavat Alzheimerin taudin kehittymistä. Amyloidi- $\beta$ -plakit eivät synny suoraan mitokondrioissa, vaan ne kuljetetaan sinne solun sisäisten ja ulkoisten mekanismien avulla esimerkiksi verenkierrossa. Tämä on pystytty todistamaan sillä, että terveistä mitokondrioista puuttuu APP-proteiinin läsnäolo. APP-proteiinissa tapahtuvat mutaatiot aiheuttavat ongelmia leikkaustuotteissa. Lisäksi amyloidi- $\beta$ :n viivästynyt esiintyminen mitokondriossa viittaa myös siihen, ettei sitä tuoteta suoraan siellä. Petersonin ja muiden tutkimuksessa tutkittiin missä amyloidi- $\beta$ :a tuotetaan ja miten se päätyy mitokondrioon (Hansson Petersen ja muut 2008). Tutkimuksen perusteella amyloidi- $\beta$ :a kuljetetaan mitokondrioon sen ulkokalvolla sijaitsevan, reseptoreista koostuvan, TOM-kompleksin (engl. *The translocase of the outer membrane*) avulla, minkä tehtävä on kuljettaa proteiineja mitokondrion sisälle. He myös todistivat, että amyloidi- $\beta$  voidaan kuljettaa neuroblastoomasoluissa TOM-kompleksin avulla mitokondrion kristoihin, jonne ne kertyvät. Kristat (yksikkö krista) ovat mitokondrion sisäkalvon poimuja, jotka osallistuvat energiantuotantoon. Takuman ja muiden tutkimuksessa puolestaan saatiin selville, että glykaation lopputuote RAGE osallistuu amyloidi- $\beta$ :n kuljetukseen solun pinnalta sen sisäpuolelle (Takuma ja muut 2009). Lisäksi yksi mahdollinen hypoteesi on, että amyloidi- $\beta$  pystyisi siirtymään suoraan solulimakalvostolta mitokondrioon, sillä niillä on suora yhteys toisiinsa (Chen ja Yan 2010).

Amyloidi- $\beta$ :n kertyminen mitokondrioihin aiheuttaa ongelmia hengitysketjuun sekä muihin mitokondrion säätelemiin toimintoihin (Chen ja Yan 2010). Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla glukoosin käyttöönotto on vähentynyt. Lisäksi heillä esiintyy epänormaalia energiatoimintaa aivoissa sekä tiettyjen mitokondriossa esiintyvien hengitysketjukompleksin entsyymien heikentynyttä aktiivisuutta. Näitä puutoksia on tutkittu Tg-mA $\beta$ PP-hiirien avulla, joilla amyloidi- $\beta$  on kertynyt. Glukoosin käyttöä tutkittiin NMR:n avulla, kun hiiriin injektoidiin suonensisäisesti  $^{13}\text{C}$ -merkittyä glukoosia ja analysoitiin asetyylikoentsyymi A:n virtausta TCA-syklin läpi. Hiirien aivoissa huomattiin merkittävä väheneminen glukoosinotossa ja

asetyylikoentsyymi A:n virtauksessa TCA-syklin läpi. Hengityskompleksin entsyymejä tutkittiin analysoimalla hengitystiheyttä hapenkulutuksen ja kalvopotentialin avulla. Molemmissa huomattiin hapenkulutuksen ja kalvopotentialin vähenemistä Tg-mA $\beta$ PP-hiirissä verrattuna normaaleihin hiiriin. Mitokondrion hengitysketjun III- ja IV-komplekseissa huomattiin merkittävää toiminnan heikentymistä Tg-mA $\beta$ PP-hiirillä ja samaa on dokumentoitu myös Alzheimeria sairastavilla ihmisillä.

Tg-mA $\beta$ PP-hiirien tutkimuksen perusteella mitokondriossa, jossa amyloidi- $\beta$ :aa esiintyy paljon, on paljon toimintahäiriötä (Chen ja Yan 2010). Amyloidi- $\beta$  häiritsee mitokondrion normaalia toimintaa ja lisää oksidatiivista stressiä. Nämä pahentavat mitokondrion ja hermosolujen stressiä ja aiheuttavat Alzheimerin tautia ja sen oireita.

Oksidatiivinen stressi on yksi Alzheimerin tautia aiheuttavista osatekijöistä ja sen kasvua esiintyy taudin alussa, amyloidi- $\beta$ :an kertymisvaiheessa (Dumont ja muut 2010). Kuten Parkinsonin taudissa, myös Alzheimerissa antioksidantteja on ehdotettu yhdeksi hoitomuodoksi. Niin eksogeenisiä että endogeenisiä antioksidantteja on tutkittu sairauden hoidossa. Eksogeeniset antioksidantit saadaan kehon ulkopuolelta esimerkiksi ravintolisinä. Esimerkiksi E-vitamiinilla on huomattu olevan vaikutuksia ROS-yhdisteiden vähentämisessä Alzheimerin taudissa. E-vitamiini vähentää lipidien peroksidaatiota ja vähentää plakkin esiintymistä sairauden alkuvaiheissa. E- ja C-vitamiinien yhdistelmän on huomattu vähentävän muistiin liittyviä haittoja sairaudessa, mutta se ei kuitenkaan estä amyloidien kertymistä.

Endogeenisiä antioksidantteja saadaan puolestaan kehon omista reaktioista (Dumont ja muut 2010). Nrf2/ARE-polku on merkittävä antioksidanttien ja tulehdusvasteen säätelijä. Nrf2 on transkriptiofaktori, joka säätelee antioksidanttivasteen geenien ilmentymistä. Kun oksidatiivista stressiä ilmenee, se aiheuttaa häiriötä sitoutumisessa ja Nrf2 vapautetaan, jolloin se pystyy kulkeutumaan tumaan. Tumassa, Nrf2 sitoutuessa promoottoreihin yhdessä ARE:n kanssa, ne säätelevät sytoprotektiivista vastetta. Nrf2/ARE-polku on lupaava strategia Alzheimerin taudin hoitomuotona, koska se vähentää mitokondrion oksidatiivista stressiä ja vaikuttaa näin taudin etenemiseen.

## 4.2 Syöpä

Syöpä on yksi sairauksista, jolla on myös yhteyksiä mitokondrioiden toimintaan (Sharma ja Sampath 2019). Muiden solujen lisäksi myös syöpäsolut käyvät läpi mitokondrioiden

mahdollistaman oksidatiivisen aineenvaihdunnan. Mahdolliset mutaatiot mtDNA:ssa voivat johtaa jopa syövän puhkeamiseen tai vähintäänkin sen metabolisen fenotyypin lisääntymiseen. Tämä johtuu siitä, että oksidatiivisen aineenvaihdunnan tärkeät hengitysketjun proteiinit tuotetaan mtDNA:n koodauksen pohjalta. Virheet koodauksessa ja proteiinien tuotossa vaikuttavat hengitysketjun toimintaan. MtDNA:han kohdistuvat mutaatiot voivat olla monia erityyppisiä muutoksia (Hsu ja muut 2016). Yleisiä ovat esimerkiksi pistemutaatiot, laajat deletiot, emästen lisäämiset ja mahdolliset muutokset geenien kopioiden määrässä.

Syöpäsoluilla esiintyy Warburg-ilmiötä, jossa hapestä riippumattoman glykolyysin ATP:n tuotanto on lisääntynyt (Hsu ja muut 2016; Suomalainen ja Nunnari 2024). Tämä johtaa samalla mitokondrioiden vähentyneeseen soluhengitykseen, vaikka happea olisikin saatavilla. Warburg-ilmiön havainneen Otto Warburgin mukaan häiriöt soluenergian säätelyssä liittyvät yleisesti toimintahäiriöihin mitokondrioissa (Hsu ja muut 2016). Syöpäsoluilla esiintyy myös hypoksiaa, joka tarkoittaa vähentynyttä happea kudoksessa. Hypoksia johtaa oksidatiivisen fosforylaation häiriintymiseen, jonka vuoksi Warburgin-ilmiön merkitys syöpäsoluilla lisääntyy (Suomalainen ja Nunnari 2024) Nämä toimintahäiriöt johtuvat juuri aiemmin mainituista mutaatioista, mutta myös niiden lisäksi entsyymivirheistä tai muutoksista onkogeneisissä ja kasvunrajoitegeneisissä (Hsu ja muut 2016). Syöpäsolut kasvavat ja leviävät nopeasti, minkä takia ne tarvitsevat paljon energiaa (Genovese ja muut 2020). Energiansa ne saavat mitokondrioilta, jotka periaatteessa päättävät syöpäsolujen kohtalon. Häiriöiden ilmentyessä mitokondriot mahdollistavat syöpäsolujen energiansaannin ja taudin etenemisen.

Aiemmin mainittu mitokondrion D-silmukka on yleinen paikka syöpämutaatioille mtDNA:ssa (Hung ja muut 2010). Hungin ja muiden tutkimuksessa kävi ilmi, että 55,6 % somaattisista syöpämutaatioista tapahtui D-silmukan alueella. He huomasivat myös, että mahasyöpien mutaatioesiintyvyyks oli suurempi D-silmukan alueella (51,6 %) kuin mtDNA:n koodaavalla alueella (22,6 %). He perustelivat löydöksiään sillä, että replikaation tai mtDNA:n korjauksen aikana toimivat DNA-polymeraasi  $\gamma$  vaurioituu vapaiden radikaalien vuoksi. DNA-polymeraasi  $\gamma$ :n korjausprosessi voi lisätä mutaatioita oksidatiivisen stressin tai mutaatioiden vuoksi. D-silmukan alueella sijaitsevat myös säätelyalueet mtDNA:n replikaatioon ja transkriptioon (Hsu ja muut 2016). Mutaatiot D-silmukan säätelyalueella ovat haitallisia, sillä ne vaikuttavat mtDNA:n kopioiden määrään ja transkriptioon syöpäsoluissa.

Kemoterapia on yksi yleisin syövän hoitomuodoista ja Harino ja muut tutkivat sen vaikutusta D-silmukan alueen syöpämutaatioihin (Harino ja muut 2024). He tutkivat mtDNA:ta ESCC-

solulinjan soluissa ennen ja jälkeen kemoterapian. Tutkimuksissa selvisi, että kemoterapia voi indusoida uusien mutaatioiden esiintymistä mtDNA:n D-silmukassa. Esimerkiksi TE11-soluissa kemoterapia altisti D-silmukan alueen somaattisille mutaatioille. Kemoterapian ollessa tehokas hoito erilaisille syöpämuodoille, se voi myös altistaa mitokondrioissa esiintyville mutaatioille ja niistä syntyville syöpätyypeille. Tämä vaikeuttaa syövän hoitoa sekä diagnosointia. Mitokondrioiden roolia syövässä täytyy siis vielä tutkia, etenkin D-silmukan alueella.

## 5 Yhteenveto

Mitokondrioiden rooli terveydessä on huomattavasti suurempi mitä on osattu olettaa. Ne pitävät huolen monesta merkittävästä solun tapahtumasta, jotka ylläpitävät normaalia elimistön terveyttä solutasolla. Häiriöt mitokondrion toiminnassa aiheuttavat monien mitokondriaalisten sairauksien puhkeamista sekä niiden kehittymistä. Tämän vuoksi mitokondrioiden mahdollinen hyödyntäminen sairauksien hoidossa tulisi olla tulevaisuuden kannalta yksi tärkeä mahdollisuus. Erityisesti mitokondrion yhteys syöpään olisi tärkeä tutkimuksen aihe, sillä D-silmukka on yleinen paikka syöpämutaatioille. D-silmukan alueen tutkimuksella saataisiin todennäköisesti parannettua diagnosointia ja kehitettyä hoitomuotoja.

Mitokondrion rooli on tärkeä apoptoosissa eli solukuolemassa. Tämän vuoksi myös apoptoosin tutkiminen mahdollisena sairauksia estävänä tekijänä olisi hyvä tutkimuskohde. Apoptoosi vaikuttaa sekä sairauksiin että ikääntymiseen, minkä vuoksi tulevaisuuden tutkimus on tärkeää.

Alzheimerin ja Parkinsonin taudissa mitokondrioiden rooli on iso, mutta mahdollisia tehokkaita hoitomuotoja ei ole kuitenkaan vielä saatu kehitettyä taudin parantamiseksi. Melatoniinia tutkittiin molemmissa sairauksissa yhtenä hoitomuotona, mutta vaikka sen huomattiin antioksidanttisten vaikutustensa puolesta olevan hyödyksi molempien sairauksien lieventämisessä, se ei kuitenkaan kyennyt parantamaan potilaita. Tämän vuoksi tulevaisuudessa voisi olla mahdollista tutkia ja kehittää parannuskeinoja näihin sairauksiin hyödyntämällä mitokondrioita.

Mitokondrioiden merkitys terveydessä on siis edelleen laajasti tutkittavissa, sillä vaikka niistä tiedetään paljon, on myös paljon asioita, joista tarvitaan tietoa juuri sairauksien kannalta. Tulevaisuudessa mitokondrioiden rooli terveyden edistämisessä tulee varmasti lisääntymään ja tutkimukset tulevat keskittymään niihin entistä paremmin.

## Lähdeluettelo

- Alberts, B. (Toim.) (2002) *Molecular biology of the cell*. (4th ed). New York: Garland Science.
- Baker, M. J., Tatsuta, T. & Langer, T. (2011) Quality Control of Mitochondrial Proteostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **3**:a007559–a007559.
- Bianchi, K., Rimessi, A., Prandini, A., Szabadkai, G. & Rizzuto, R. (2004) Calcium and mitochondria: Mechanisms and functions of a troubled relationship. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* **1742**:119–131.
- Cedikova, M., Pitule, P., Kripnerova, M., Markova, M. & Kuncova, J. (2016) Multiple Roles of Mitochondria in Aging Processes. *Physiol Res* S519–S531.
- Chen, J. X. & Yan, S. S. (2010) Role of Mitochondrial Amyloid- $\beta$  in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* **20**:S569–S578.
- Chinnery, P. F. (2003a) Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**:1188–1199.
- Chinnery, P. F. (2003b) Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**:1188–1199.
- Devi, L., Raghavendran, V., Prabhu, B. M., Avadhani, N. G. & Anandatheerthavarada, H. K. (2008) Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J Biol Chem* **283**:9089–9100.
- Dumont, M., Lin, M. T. & Beal, M. F. (2010) Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* **20**:S633–S643.
- Genovese, I., Vezzani, B., Danese, A., Modesti, L., Vitto, V. A. M., Corazzi, V., ... Giorgi, C. (2020) Mitochondria as the decision makers for cancer cell fate: From signaling pathways to therapeutic strategies. *Cell Calcium* **92**:102308.
- Gorman, A. M., Ceccatelli, S. & Orrenius, S. (2000) Role of Mitochondria in Neuronal Apoptosis. *Dev Neurosci* **22**:348–358.

- Gowda, P., Reddy, P. H. & Kumar, S. (2022) Deregulated mitochondrial microRNAs in Alzheimer's disease: Focus on synapse and mitochondria. *Ageing Res Rev* **73**:101529.
- Gu, M., Cooper, J. M., Taanman, J. W. & Schapira, A. H. V. (1998) Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **44**:177–186.
- Hansson Petersen, C. A., Alikhani, N., Behbahani, H., Wiehager, B., Pavlov, P. F., Alafuzoff, I., ... Ankarcrona, M. (2008) The amyloid  $\beta$ -peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc Natl Acad Sci* **105**:13145–13150.
- Harino, T., Tanaka, K., Motooka, D., Masuike, Y., Takahashi, T., Yamashita, K., ... Doki, Y. (2024) D-loop mutations in mitochondrial DNA are a risk factor for chemotherapy resistance in esophageal cancer. *Sci Rep* **14**:31653.
- Hsu, C.-C., Tseng, L.-M. & Lee, H.-C. (2016) Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med* **241**:1281–1295.
- Hung, W.-Y., Wu, C.-W., Yin, P.-H., Chang, C.-J., Li, A. F.-Y., Chi, C.-W., ... Lee, H.-C. (2010) Somatic mutations in mitochondrial genome and their potential roles in the progression of human gastric cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* **1800**:264–270.
- Jiménez-Delgado, A., Ortiz, G. G., Delgado-Lara, D. L., González-Usigli, H. A., González-Ortiz, L. J., Cid-Hernández, M., ... Pacheco-Moisés, F. P. (2021) Effect of Melatonin Administration on Mitochondrial Activity and Oxidative Stress Markers in Patients with Parkinson's Disease. *Oxid Med Cell Longev* **2021**:5577541.
- Keinan, N., Pahima, H., Ben-Hail, D. & Shoshan-Barmatz, V. (2013) The role of calcium in VDAC1 oligomerization and mitochondria-mediated apoptosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* **1833**:1745–1754.

- Mckee, T. & Mckee, J. (2009) *Biochemistry: The molecular basis of life*. (7th ed). Oxford University Press.
- Monzio Compagnoni, G., Di Fonzo, A., Corti, S., Comi, G. P., Bresolin, N. & Masliah, E. (2020) The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: The Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* **57**:2959–2980.
- Nelson, D. L. & Cox, M. M. (2013) *Lehninger Principles of biochemistry*. (6th international ed., Vsk. 2013). New York, NY : W. H. Freeman, 2013.
- Pienaar, I. S., Elson, J. L., Racca, C., Nelson, G., Turnbull, D. M. & Morris, C. M. (2013) Mitochondrial Abnormality Associates with Type-Specific Neuronal Loss and Cell Morphology Changes in the Pedunculopontine Nucleus in Parkinson Disease. *Am J Pathol* **183**:1826–1840.
- Sato, M. & Sato, K. (2012) Maternal inheritance of mitochondrial DNA: Degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, allophagy. *Autophagy* **8**:424–425.
- Sharma, P. & Sampath, H. (2019) Mitochondrial DNA Integrity: Role in Health and Disease. *Cells* **8**:100.
- Shteinfer-Kuzmine, A., Verma, A., Arif, T., Aizenberg, O., Paul, A. & Shoshan-Barmaz, V. (2021) Mitochondria and nucleus cross-talk: Signaling in metabolism, apoptosis, and differentiation, and function in cancer. *IUBMB Life* **73**:492–510.
- Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Maksimova, K. Yi., Rudnitskaya, E. A., Kiseleva, E., Telegina, D. V. & Kolosova, N. G. (2016) An antioxidant specifically targeting mitochondria delays progression of Alzheimer's disease-like pathology. *Aging* **8**:2713–2733.
- Suomalainen, A. & Nunnari, J. (2024) Mitochondria at the crossroads of health and disease. *Cell* **187**:2601–2627.

- Swerdlow, R. H., Koppel, S., Weidling, I., Hayley, C., Ji, Y. & Wilkins, H. M. (2017) Mitochondria, Cybrids, Aging, and Alzheimer's Disease. Teoksessa *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vsk. 146, ss. 259–302). Elsevier.
- Tait, S. W. G. & Green, D. R. (2012) Mitochondria and cell signalling. *J Cell Sci* **125**:807–815.
- Takuma, K., Fang, F., Zhang, W., Yan, S., Fukuzaki, E., Du, H., ... Yan, S. S. (2009) RAGE-mediated signaling contributes to intraneuronal transport of amyloid- $\beta$  and neuronal dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* **106**:20021–20026.
- Van Der Giezen, M. (2011) Mitochondria and the Rise of Eukaryotes. *BioScience* **61**:594–601.
- Vazquez-Calvo, C., Suhm, T., Büttner, S. & Ott, M. (2020) The basic machineries for mitochondrial protein quality control. *Mitochondrion* **50**:121–131.
- Wang, C. & Youle, R. J. (2009) The Role of Mitochondria in Apoptosis. *Annu Rev Genet* **43**:95–118.
- Xu, K., Saaoud, F., Shao, Y., Lu, Y., Yang, Q., Jiang, X., ... Yang, X. (2024) A new paradigm in intracellular immunology: Mitochondria emerging as leading immune organelles. *Redox Biol* **76**:103331.
- Xu, Z., Zhang, D., He, X., Huang, Y. & Shao, H. (2016) Transport of Calcium Ions into Mitochondria. *Curr Genomics* **17**:215–219.