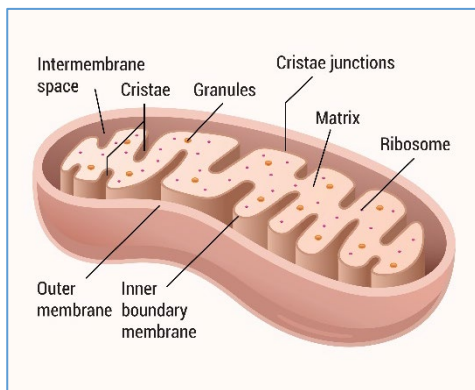


MITOKONDRIER, MITOFAGI OG PARKINSONS SYGDOM

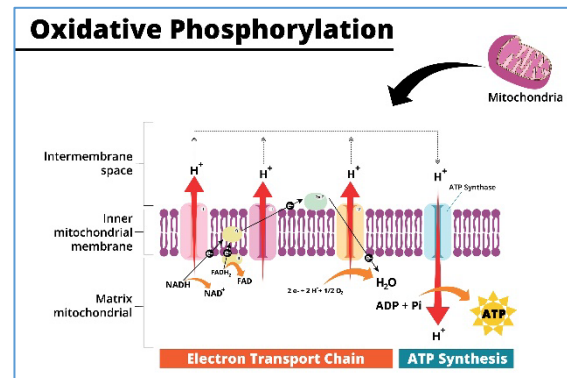
Joana Marturià Navarro & Anne Rahbek-Damm

Mitokondrier er kendt som cellens kraftværker, fordi deres hovedfunktion er at producere den energi, som cellen har brug for. Produktionen af energi sker gennem en proces der kaldes *cellulær respiration*.



Figur 1. Mitokondrie, Shutterstock

Mitokondrier menes at stamme fra bakterier, som for milliarder af år siden blev opslugt af en primitiv celle. Her kom de til at indgå i et symbioseforhold, hvor mitokondrierne anvender ilt til at syntetisere kemisk energi, kaldet ATP (*Adenosine Triphosphate*), som cellen bruger til at drive langt de fleste processer som eks. muskelsammentrækninger eller transmission af nerveimpulser. Processen er mulig på grund af den såkaldte *Electron Transport Chain (ETC)*, som er placeret i mitokondriens indre membran, og som skaber en protongradient henover membranen (figur 2).



Figur 2. Electron Transport Chain. Under ETC-processen transporteres elektroner gennem en række proteinkomplekser, som er placeret i mitokondriets indre membran. Transporten er koblet til transfer af H^+ -ioner henover membranen, hvilket skaber protongradienten. Når protongradienten er tilstrækkelig stor, flyder protonerne tilbage gennem membranen gennem en speciel kanal kaldet ATP-syntase. Denne proces danner ATP, som cellerne bruger til at udføre deres opgaver. Processen hvor ATP dannes ved hjælp af energi fra ETC kaldes oxidativ fosforylering. Figure: Shutterstock.

På grund af deres oprindelse bliver mitokondrier betragtet som "semi-autonome" organeller i cellen, og ligesom bakterier har de også deres eget genetiske materiale: mitokondrie-DNA (mtDNA). Dette DNA koder for en lille undergruppe af proteiner, som er involveret i produktionen af ATP.

Mitokondrier findes i cellerne i forskelligt antal afhængigt af cellens energibehov. Celler fra vævstyper med høje energibehov som eksempelvis hjerne eller muskler har tusindvis af mitokondrier, mens eks. røde blodlegemer ikke har nogen.

Ud over deres vigtige rolle med at skabe energi i cellerne er mitokondrierne også involveret i mange andre processer i cellen.

Disse inkluderer regulering af cellulær metabolisme, Ca²⁺ balance og kontrol af cellevækst- og celledød. Desuden spiller mitokondrier en vigtig rolle i at opretholde *cellulær homeostase*, reagere på forskellige stresssignaler og regulere såkaldt *oxidativ stress*, som er karakteriseret ved overproduktion af reaktive iltradikaler (ROS), og som kan medføre alvorlig skade på cellerne.

Mitofagi – en del af cellens selvforsvar

Når mitokondriernes normale funktion bliver forstyrret, kan det medføre en lang række skader på cellen og i sidste ende medføre celledød. Det er derfor vigtigt, at beskadigede eller ødelagte mitokondrier løbende bliver fjernet fra cellen. Begrebet *autofagi* betegner den proces, hvor celler fjerner beskadigede eller unødvendige komponenter, såsom proteiner, organeller eller patogener, ved at nedbryde dem og genbruge deres byggesten, mens begrebet *mitofagi* betegner en form for autofagi, der specifikt involverer fjernelse af beskadigede eller unødvendige mitokondrier i cellerne. Mitofagien er helt nødvendig for at opretholde mitokondriernes funktion, fordi processen sørger for at fjerne skadede eller ikke-funktionelle mitokondrier fra cellen.

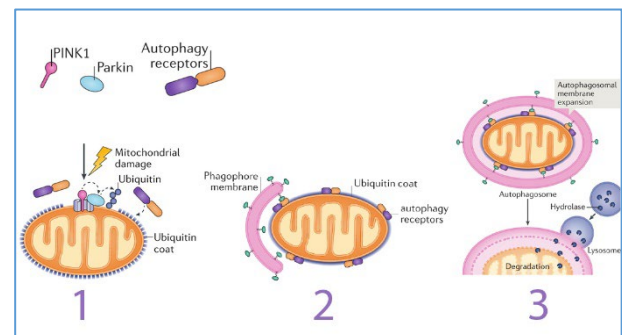
Der er flere celledesignaler involveret i mitofagiprocessen, men den mest undersøgte er PINK1/Parkin signalvejen – begge proteiner i denne signalvej er stærkt forbundet med Parkinsons Sygdom (PD).

PINK1/Parkin signalvejen

PINK1 er et protein, der normalt findes i raske mitokondrier. Det spiller en vigtig rolle i at opretholde mitokondriefunktionen ved at overvåge mitokondriernes sundhedstilstand og igangsætte reparation eller fjernelse af beskadigede mitokondrier.

PINK1 fungerer normalt ved at binde til et protein, som er en del af mitokondriernes ydre membran. Hvis mitokondrierne er sunde, vil PINK1 binde til membranproteinet og derefter blive transporteret ind i den indre mitokondriemembran, hvor det nedbrydes.

Når mitokondrier er beskadigede, fæstner PINK1 proteinet sig i den ydre mitokondriemembran, hvor det tilkalder og aktiverer Parkin proteinet. Parkin proteinet begynder derefter at mærke mitokondrielle proteiner til nedbrydning ved hjælp af Ubiquitin (Ub), som fungerer som "spis mig"-signaler. De ubiquitinerede proteiner genkendes derefter af forskellige såkaldte autofagireceptorer, som indkapsler de beskadigede mitokondrier i en dobbeltmembranstruktur der kaldes autofagosomet. Autofagosomet fusionerer derefter med lysosomer, hvor de nedbrydes. Det nedbrudte indhold, herunder lipider, aminosyrer og andre cellulære komponenter, bliver genbrugt til syntese af nye mitokondrier.

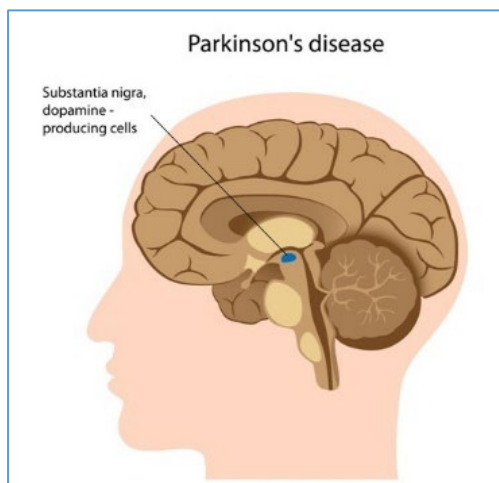


Figur 3. Mitofagiprocessen. 1. Ved mitokondriel skade fæstner PINK1 proteinet i mitokondriens ydre membran og aktiverer Parkin proteinet. 2. Parkin proteinet mærker mitokondrielle proteiner til nedbrydning ved hjælp af Ubiquitin (Ub), som fungerer som "spis mig"-signaler. De ubiquitinerede proteiner genkendes derefter af såkaldte autofagireceptorer. 3. autofagireceptorerne indkapsler de beskadigede mitokondrier i en dobbeltmembranstruktur, der kaldes autofagosomet. Autofagosomet fusionerer derefter med lysosomet, hvor de nedbrydes. Figure: Harper, J., et al. Nat Rev Mol Cell Biol 19, 93–108 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.129>

Sammenhængen mellem mitofagi og neurodegenerative sygdomme har i de senere år været genstand for stigende forskning, og flere undersøgelser har vist, at ændringer i mitofagi-processen spiller en rolle i udviklingen af neurodegenerative sygdomme som eksempelvis Parkinsons sygdom.

Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom (PD) er den næsthøypigste neurodegenerative sygdom i den ældre befolkning og rammer op til 2% af befolkningen over 60 år. Sygdommen karakteriseres ved død af dopaminproducerende neuroner i et område af hjernen, der hedder *substantia nigra*, og ved ophobning af proteinaggregater (ansamlinger af fejlfoldet protein – primært bestående af forkert foldet α -synuclein) i hjernecellerne



Figur 4. Parkinsons sygdom karakterises ved gradvist tab af dopaminproducerende neuroner i substantia nigra. Dopamin spiller en vigtig rolle for bevægelse, følelser, kognition, motivation og glædesfølelse. Shutterstock

Symptomerne ved PD kan tage sig meget forskelligt ud, og det kan gøre sygdommen vanskelig at diagnosticere - især i de tidlige stadier. Man kan groft sagt opdele symptomerne i motoriske og ikke-motoriske symptomer. De motoriske symptomer omfatter rystelser, langsomme bevægelser, muskelstivhed, og gangbesvær, mens ikke-motoriske kan bestå i forstoppelse,

søvnforstyrrelser, nedsat lugtesans, smerter og træthed. PD patienter udvikler også ofte angst og depression, og hele 78% af patienter som har haft sygdommen i 8 år rammes af demens.

Når de dopaminproducerende neuroner begynder at dø, og PD opstår, skyldes det et samspil af flere forskellige cellulære processer - en af disse er svækkelse og ophobning af mitokondrier på grund af mangelfuld mitofagi. I de seneste år har flere undersøgelser således påvist skader i mitofagisystemet hos PD-patienter.

Den nøjagtige årsag til PD er stadig ukendt, men sygdommen menes at være resultatet af en kombination af genetiske og miljømæssige faktorer. Hos ca. 10% af PD patienter skyldes sygdommen en arvelig mutation, ofte i et gen der koder for et protein, der har betydning for mitokondriernes funktion - såsom LRRK2, VPS35, Parkin, PINK1 og DJ-1. Denne type kaldes familiær Parkinsons.

Mitofagi og behandlingsmuligheder

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen kur imod PD. Den almindelige behandling består i at give tilskud af dopamin og dermed forsinke symptomerne og øge den forventede levetid.

Da mitofagi synes at være en fællesnævner blandt forskellige neurodegenerative sygdomme, har behandlingsformer, der er rettet imod mitofagi et stort potentiale som behandling af PD. Lægemidler som fremmer autofagi (eks. rapamycin og metformin) har vist sig at afhjælpe mitokondriel dysfunktion ved at opretholde energihomeostase og stressresistens i både dyre- og menneskeceller.

En række naturligt forekommende virkestoffer, blandt andet antibiotika, er også kendt for at opretholde mitokondriernes funktion ved at fremme mitofagi og i visse

tilfælde endda fremme produktionen af nye mitokondrier (biogenese). I dyremodeller af PD har det vist sig at flere af disse stoffer fremmer mitofagi og reducerer en række aldringsprocesser ved at genoprette energimetabolisme. De molekylære mekanismer som er involveret i deres virkning er imidlertid ikke fuldt forstået og kræver yderligere forskning/undersøgelse.

Selvom mitofagi-fremmende lægemidler umiddelbart virker lovende som PD behandlinger, er det vigtigt at forstå, at de ikke kan stå alene imod en sygdom, der er forårsaget af et komplekst samspil mellem genetiske og miljømæssige faktorer. Sådanne behandlinger vil muligvis skulle gives i kombination med behandlinger, der adresserer andre af sygdommens patologiske karakteristika - såsom nedsættelse af dopamin eller akkumulering af proteinaggregater.

Et andet betydeligt problem er, at de mitofagi-fremmende lægemidler påvirker alle celletyper, selvom mitofagien hos PD patienter primært er forstyrret i neuronerne, og desuden er disse lægemidler ikke specifikke for mitofagi, men fremmer autofagi generelt, hvilket kan resultere i cellostress og degeneration.

Som konklusion har mitofagi et stort potentiale som behandling for PD patienter, men der skal udføres yderligere forskning for at finde specifikke og effektive måder at kombinere og målrette behandlingerne uden at skabe negative bivirkninger.

Joana Marturià Navarro er PhD studerende i Issazadeh-Navikas group på BRIC.

Anne Rahbek-Damm er Senior communications officer og koordinator af BRICs outreach program.