

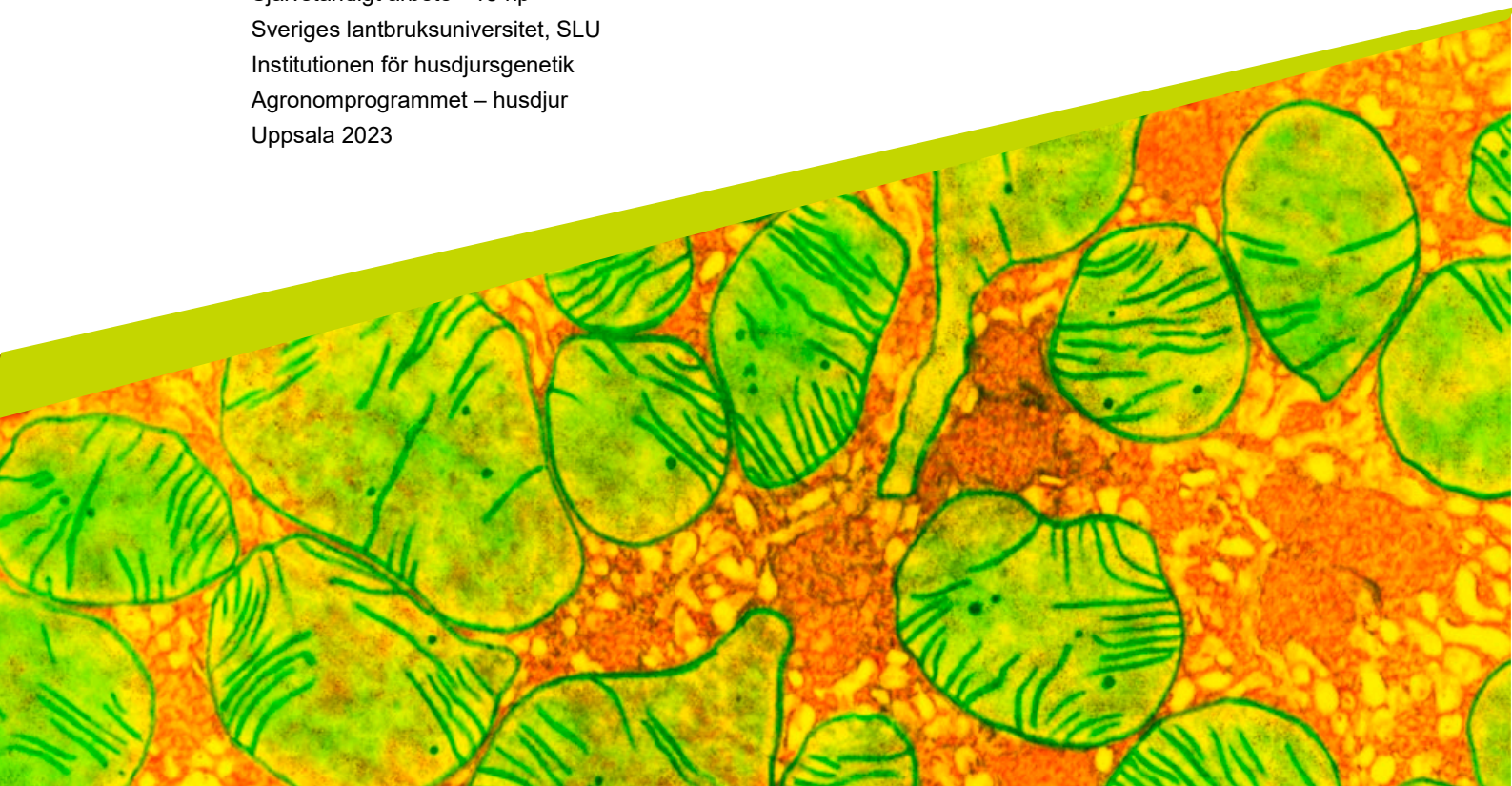


Hur mitokondriens funktion påverkar åldrande

How mitochondrial function contributes to aging

Tilde Hall Hansson

Självständigt arbete • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Institutionen för husdjursgenetik
Agronomprogrammet – husdjur
Uppsala 2023



Hur mitokondriens funktion påverkar åldrande

How mitochondrial function contributes to aging

Tilde Hall Hansson

Handledare: Gabriella Lindgren, Sveriges Lantbruksuniversitet,
Institutionen för husdjursgenetik

Examinator: Göran Andersson, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för
husdjursgenetik

Omfattning: 15 HP

Nivå och fördjupning: G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap, G2E

Kruskor: EX0865

Program/utbildning: Agronom - husdjur

Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2023

Omslagsbild: Snitt genom nyrecelle med mange mitokondrier, av Science
Photo Library, NTB . (<https://ndla.no/article/30413>).

Upphovsrätt: CC BY-NC-SA 4.0.

Nyckelord: mitokondriens funktion, mitokondriell dysfunktion, åldrande,
reaktiva syreradikaler, mitokondriella DNA mutationer,
cellåldrande, stamcellers funktion, mitofagi, inflammation,
mitokondriens oveckade proteinrespons

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Sammanfattning

Åldrande är en oundviklig företeelse i livet som karaktäriseras av progressiv förlust av fysiologisk integritet. Åldrande påverkas av både yttre och inre faktorer och leder till nedsatt funktion och ökad risk för sjukdom och dödlighet. Mitokondriens funktion spelar en viktig roll i flera fysiologiska processer såsom produktion av ATP genom oxidativ fosforylering, upprätthållande av homeostas och produktion och konsumtion av fria syreradikaler, vilka alla är viktiga för åldrandet.

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur mitokondriens funktion påverkar åldrandet genom att belysa reaktiva syreradikalers påverkan, mitokondriella DNA mutationer, stamcellsfunktion, cellåldrande, mitokondriens överkade proteinrespons, mitofagi och inflammation.

Slutsatsen är att mitokondriens funktion har en nära koppling till ett flertal olika faktorer vilka påverkar åldrandet inklusive cellåldrande, inflammation och generell nedgång av vävnads- och organfunktion. Det behövs dock fortsatta studier för att klarlägga vilka av dessa mekanismer som påverkar åldrandet mest.

Nyckelord: mitokondriens funktion, mitokondriell dysfunktion, åldrande, reaktiva syreradikaler, mitokondriella DNA mutationer, cellåldrande, stamcellers funktion, mitofagi, inflammation, mitokondriens överkade proteinrespons

Abstract

Aging is an inevitable phenomenon in life characterized by progressive loss of physiological integrity. Aging is affected by extrinsic and intrinsic factors and lead to impaired function and increased risk for morbidity and mortality. The mitochondria's function plays a key role in several physiological processes including ATP production through oxidative phosphorylation, maintenance of homeostasis and production and consumption of free radicals, which is significant for aging.

The aim with this literature study is to examine how the mitochondrial function affects aging by illuminating the effects of free radicals, mitochondrial DNA mutations, stem cell's function, cellular senescence, the mitochondria's unfolded protein response, mitophagy and inflammation.

The conclusion is that the mitochondria's function has a close connection to several factors affecting aging, including cellular senescence, inflammation and a general impairment of tissue and organ function. Further studies are needed to clarify which mechanisms is most significant for aging.

Keywords: mitochondrial function, mitochondrial dysfunction, aging, reactive oxygen species, mitochondrial DNA mutations, cellular senescence stem cells function, mitophagy, inflammation, mitochondrial unfolded protein response

Innehållsförteckning

Förkortningar	1
Introduktion	2
1.1 Syfte	2
Bakgrund	3
2.1 Mitokondriens funktion	3
2.1.1 Oxidativ fosforylering	3
Litteraturgenomgång	6
3.1 Reaktiva syreradikaler	6
3.2 Mitokondriella DNA mutationer	7
3.3 Stamcellsfunktion	7
3.4 Cellåldrande	8
3.5 Mitokondriens överkända proteinrespons	9
3.6 Mitofagi.....	10
3.7 Inflammation.....	11
Diskussion	13
Slutsats	16
Referenser	17

Förkortningar

ATP	Adenosintrifosfat
cco-1	Cytokrom c oxidas-1 subenhet
Co Q10	Koenzym Q10
DAMP	Skadeassocierande molekylära mönster
MD	Malatdehydrogenas
mtDNA	Mitokondriellt DNA
MTDs	Mitokondriellt skadeassocierande molekylära mönster
OIS	Onkogeninducerande cellåldrande
Parkin	Parkin E3 ubikvitin proteinligas
PDH	Pyruvatdehydrogenas
PINK1	PTEN-inducerat kinas 1
Q	Ubikinon
QH2	Ubiquinol
ROS	Reaktiva syreradikaler
UPR ^{mt}	Mitokondriens oveckade proteinrespons

Introduktion

Åldrande är en oundviklig företeelse i livet som karaktäriseras av progressiv förlust av fysiologisk integritet (López-Otín et al. 2013). Åldrande påverkas av både yttre och inre faktorer och leder till en nedsatt funktion och ökad risk för sjukdom och dödlighet (López-Otín et al. 2013; Jensen & Jasper 2014).

Mitokondriens funktion inkluderar oxidativ fosforylering för produktion av adenosintrifosfat (ATP), men spelar också en viktig roll i att upprätthålla homeostas, flera viktiga metabola komplex, i apoptos och i produktion och konsumtion av fria syreradikaler (Brand et al. 2013). Alla dessa mekanismer är signifikanta för åldrandet (Brand et al. 2013). Mitokondriens funktion spelar därför en central roll i åldrandeprocessen (Jensen & Jasper 2014) och kan kopplas till ett flertal mekanismer som påverkar åldrandet (Sun et al. 2016). En minskad funktion och aktivitet hos mitokondrien associeras med normalt åldrande och är kopplat till flera olika åldersrelaterade sjukdomar (Sun et al. 2016).

1.1 Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur mitokondriens funktion påverkar åldrande.

Hypotesen är att mitokondriefunktionen och aktiviteten minskar med ökande ålder och därmed skapar en ökad risk för åldersrelaterade sjukdomar och död.

Bakgrund

2.1 Mitokondriens funktion

I mitokondriens matrix finns mitokondriens DNA, ribosomer och flera enzymer och metaboliter (Alberts et al. U.å.). I matrix finns även NAD^+ och FAD^+ vilka är fria elektronbärarkoenzymer (Alberts et al. 2019). NAD^+ och FAD^+ reduceras i flera olika reaktioner såsom glykolysen, citronsyracykeln och betaoxidering av fettsyror (Alberts et al. U.å.). Vid reduktion av NAD^+ och FAD^+ genereras energirikt NADH och FADH_2 som transporteras in i mitokondrien och levererar elektroner till proteinkomplexen i elektrontransportkedjan (Alberts et al. U.å.).

Mitokondriens inre membran har inåtgående veckningar som bildar flikar, cristae, vilket ökar membranets yta för att kunna maximera energiproduktionen (Ojas A & Shamim S 2022). Det yttre membranet har en viss permeabilitet för mindre proteiner och andra mindre molekyler, medan det inre membranet inte tillåter passage av joner och andra mindre molekyler, förutom medelst transport av specifika membrantransportproteiner (Alberts et al. U.å.). Detta gör att endast specifikt utvalda molekyler tillåts passera över innermembranet in i matrix (Alberts et al. U.å.).

2.1.1 Oxidativ fosforylering

Oxidativ fosforylering är en process där syrereduktion genererar ATP (Alberts et al. U.å.). Det är över mitokondriens inre membran oxidativ fosforylering sker. Det är även här som proteinkomplex från elektrontransportkedjan och ATP-syntas, som behövs för produktion för ATP, finns koncentrerat (Alberts et al. U.å.).

Elektrontransportkedjan består av fyra proteinkomplex involverade i elektronöverföringen (Alberts et al. U.å.). Dessa fungerar som enzymer i elektrontransportkedjan och genomför oxidations- och reduktionsreaktioner, vilket tillåter överföring av elektroner från ett komplex till ett annat (Alberts et al. U.å.). Dessa komplex kallas för komplex I, II, III och IV (Alberts et al. U.å.). Varje komplex består av flera olika molekyler, inklusive järnsvavelkluster, cytochromer

och olika prostetiska grupper som alla bistår i elektronöverföringen (Alberts et al. U.å.). En prostetisk grupp är en organisk grupp som fungerar som en kofaktor och är hårt bunden till ett protein och har betydelse för proteinets funktion (*Nationalencyklopedin* u.å.).

Elektrontransportkedjan skickar elektroner från ett komplex till nästa genom att använda sig av hydrofila elektronbärare, såsom cytokrom C, och hydrofoba, såsom koenzym Q10 (Co Q10) (Alberts et al. U.å.). De gener som kodar för de fyra proteinkomplexen, såväl som för elektronbärarna finns både i mitokondriellt DNA och nukleärt DNA (Ojas A & Shamim S 2022). Vid reducerad form bär Co Q10 två vätejoner och ett elektronpar genom fosfolipidlagret simultant i form av ubiquinol (QH₂) (Alberts et al. U.å.). Vid nästa proteinkomplex i elektrontransportkedjan oxideras QH₂ till ubikinon (Q) igen som är den oxiderade formen av Co Q10 (Ojas A & Shamim S 2022).

Komplex I

Det första komplexet i elektrontransportkedjan kallas NADH dehydrogenas då det är här NADH oxideras till NAD⁺ (Ojas A & Shamim S 2022). Komplex I har enzymatisk aktivitet som möjliggör överföringen av ett elektronpar från NADH till Q (Ojas A & Shamim S 2022).

Komplex II

Komplex II är involverat i både citronsyracykeln och elektrontransportkedjan och hänvisas till som succinatdehydrogenas då den oxiderar succinat till fumarat i citronsyracykeln (Ojas A & Shamim S 2022). Det är här som elektronöverföringen för FADH₂ sker genom att enzymet förflyttar elektroner från FADH₂ till en ubikinonmolekyl (Ojas A & Shamim S 2022). Elektroner från komplex I och II transporteras av Q till komplex III (Ojas A & Shamim S 2022).

Komplex III

Komplex III hänvisas till som ubiquinol-cytokrom c-reduktas då det är här cytokrom c reduceras (Ojas A & Shamim S 2022). Komplex III består av flera molekyler, inklusive cytokrom B och många järnsulfakluster som alla är involverade i transport av elektroner till cytokrom c (Ojas A & Shamim S 2022). Processen av cytokrom c reduktion via komplex III kallas även Q-cykeln (Ojas A & Shamim S 2022).

Komplex IV

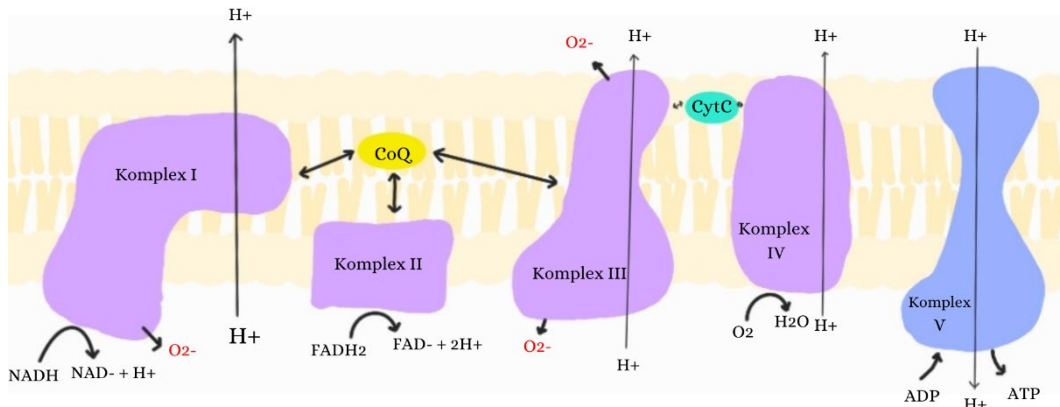
Komplex IV hänvisas till som cytokrom c oxidas på grund av sin roll i oxidation av cytokrom c (Ojas A & Shamim S 2022). Komplex IV består av flera hemgrupper, kofaktorer och subenheter (Ojas A & Shamim S 2022). Den enzymatiska aktiviteten

av komplexet tillåter transport av elektroner från cytokrom c molekyler till syreatomer, vilket fungerar som den sista elektronacceptorn i elektrontransportkedjan (Ojas A & Shamim S 2022).

Komplex V

Komplex V refereras till som ATP syntas på grund av sin roll i syntesen av ATP där den använder sig av protonpotential (Ojas A & Shamim S 2022). Komplexets struktur består av flera subenheter, inklusive F₀ och F₁, vilket tillåter omvandling av potentialenergi till mekanisk och kemisk energi då F₁ subenheten roterar med kraft från protoner som försöker komma tillbaka in i matrix (Ojas A & Shamim S 2022). Den hydrofoba F₀ delen är rotad i det dubbla fosfolipidlagret och innehåller en kanal för vätejoner att passera genom till F₁ delen (Ojas A & Shamim S 2022). Vätejoner förflyttas från F₀ delen till F₁ delen och driver på så sätt rotationen av F₁ delen, vilket katalyserar bindningen av ADP och oorganisk fosfor (P_i) för att producera ATP (Ojas A & Shamim S 2022).

Intermembran område



Mitokondriens matrix

Figur 1: ATP genererat av oxidativ fosforylering genomfört av de fyra proteinkomplexen i elektrontransportkedjan och ATP syntas som finns över mitokondriens inre membran. Energi som frigörs från elektronförflyttningen från NADH och FADH₂ till O₂ används för att pumpa protoner över det inre mitokondriella membranet och driva produktion av ATP via ATP syntas. Protongradienten kan påverkas av återintag av protoner till mitokondriens matrix genom fränkopplingsprotein, vilket leder till fränkoppling av respiration och ATP syntes.

Litteraturgenomgång

3.1 Reaktiva syreradikaler

Reaktiva syreradikaler (ROS) är en biprodukt från elektrontransportkedjan i komplex I och III och kan leda till cellskador via produktionen av fria radikaler såsom peroxider (H₂O₂) och oxider, såsom superoxider (Kadenbach 2012; Ojas A & Shamim S 2022). ROS som genereras från redoxreaktioner i elektrontransportkedjan bidrar till cellåldrande och skada på cellmembran (Ojas A & Shamim S 2022). En störning av elektrontransportkedjan anses vara en faktor till ökad produktion av reaktiva syreradikaler (Liu et al. 2009).

Celler innehåller flera olika system dedikerade till att kontrollera nivåerna av ROS inom cellen (Stuart 2009). Dessa inkluderar metaboliter som rensar ut ROS och enzymer som konverterar de fria syreradikalerna till mindre reaktiva produkter (Stuart 2009). Trots försvarsmekanismer mot ROS verkar kontrollen inte vara perfekt (Stuart 2009). Överproduktion eller ofullständig inaktivering/eliminering av ROS resulterar i oxidativ stress, vilket associeras med oxidativ skada på DNA, proteiner och lipider (Stuart 2009). Överdrivna nivåer av ROS kan även störa redoxa reaktionsvägar och därigenom leda till abnormalt genuttryck och cellulär dysfunktion (Stuart 2009).

I vissa modellorganismer såsom *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) har måttliga öknings av reaktiva syreradikaler ökat livslängden (Heidler et al. 2010; Lee et al. 2010; Yang & Hekimi 2010). Överuttryck av antioxidanta enzymer minskar produktionen av ROS och skyddar DNA från skadliga effekter, vilket hos studier på *Drosophila melanogaster* är associerat med en längre livslängd (Orr & Sohal 1994; Schriener et al. 2005). Andra studier har visat på att stammar med möss med en längre livslängd har en högre nivå av antioxidanta enzymer och minskad oxidativ skada på proteiner och lipider (Pamplona et al. 2002; Rebrin & Sohal 2004).

3.2 Mitokondriella DNA mutationer

Betydande bevis för en potentiellt orsakande roll för mutationer av mitokondriellt DNA (mtDNA) i åldrande hos däggdjur kommer från flertalet studier på mitokondriella mutatormöss som har en mutation i *POLG* genen som leder till korrekturläsningsbrist av det mitokondriella DNA polymeraset POLG (Trifunovic et al. 2004; Kujoth et al. 2005). POLG är ett protein som kodas av *POLG* genen i det nukleära genomet och kontrollerar replikationen av däggdjurs mtDNA (Chen et al. 2009). Möss som har en eller två kopior av denna mutation ackumulerar en signifikant hög nivå av mitokondriella mutationer och homozygota möss uppvisar en accelererad åldrandefenotyp (Trifunovic et al. 2004; Kujoth et al. 2005). Studier visar även på skillnader för åldersrelaterade fenotyper i form av bland annat minskning av skelettmuskulatur, minskad fertilitet och anemi för de muterade mössen jämfört med en vild referenspopulation (Trifunovic et al. 2004; Kujoth et al. 2005). I studien med de muterade mössen framgick även att en ökad mängd mutationer inte var kopplat till en ökad produktion av reaktiva syreradikaler och oxidativ stress i mitokondrien (Kujoth et al. 2005).

3.3 Stamcellsfunktion

Studier har påvisat en koppling mellan produktion av reaktiva syreradikaler och förändrad stamcellsfunktion (Ito et al. 2004; Liu et al. 2009). Stamcellsfunktionen hos de mitokondriella mutatormöss som tidigare har nämnts har studerats och då visat på flera olika defekter kopplat till mitokondriell dysfunktion såsom allvarlig anemi och abnormaliteter i B celler, som har en viktig funktion gällande bildning av antikroppar (Chen et al. 2009). Små förändringar av reaktiva syreradikaler inducerar mutationer av mtDNA och ändrar de somatiska stamcellernas funktion i tidig ålder, vilket sedan visar sig genom brister i elektrontransportkedjan i icke differentierande celler vid en högre ålder (Ahlqvist et al. 2012).

Mitokondrien verkar ha en relativt liten roll för den vilande bioenergetiken, flödet av energi, hos hematopoetiska stamceller då dessa använder sig främst av glykolytisk metabolism som källa till ATP (Suda et al. 2011). Detta beror troligtvis på att de vill befinna sig i en så syrefattig miljö som möjligt för att minska de långsiktigt skadande effekterna av mitokondriens produktion av ROS (Suda et al. 2011). Flera studier föreslår att en ökning av produktionen av ROS kan vara skadligt för stamcellsfunktionen (Ito et al. 2004; Tothova et al. 2007; Liu et al. 2009), men det finns även ökande antal studier där ROS verkar spela en positiv och nödvändig roll för signalvägar mellan stamceller (Bigarella et al. 2014).

En annan mekanism som mitokondrien kan påverka för stamcellens funktion är regleringen av specifika metaboliter. En studie på embryonala stamceller från mus visade att det intracellulära förhållandet mellan α -ketoglutarat och succinat är viktigt för att bibehålla stamcellernas förmåga att kunna differentiera till flera olika typer av celler (Carey et al. 2015). Båda dessa metaboliter genereras som ett resultat av citronsyracykelns metabolism i mitokondriens matrix (Kaelin 2011). En annan uppsättning av viktiga metaboliter som kopplar stamceller till mitokondrien är förhållandet mellan NAD⁺ och NADH (Yoshino et al. 2011; Mouchiroud et al. 2013). Nivåer av NAD⁺ verkar minska i vävnader i samband med åldrande (Mouchiroud et al. 2013). Studier av stamceller i nervvävnad har visat att minskande nivåer av NAD⁺ återspeglar en del av fenotyperna för stamcellers åldrande, medan tillskott av NAD⁺ kan återställa funktionen av äldre stamceller i nervvävnad (Stein & Imai 2014). Dessa effekter verkar vara delvis förmedlade av sirtuin, en familj av signalproteiner involverade i metabolisk reglering (Lombard et al. 2007). Denna koppling har även observerats i hematopoetiska stamceller (Lombard et al. 2007). SIRT3 är en av sju sirtuinfamiljer hos däggdjur och finns i mitokondrien (Lombard et al. 2007). SIRT3 finns i hög grad hos hematopoetiska stamceller, men uttrycket minskar med ökad ålder (Brown et al. 2013). Förstärkning av nivåer av SIRT3 hos äldre hematopoetiska stamceller resulterar i en förbättrad regenerativ kapacitet i de åldrande stamcellerna (Brown et al. 2013).

3.4 Cellåldrande

Mitokondriens metabolism är kopplad till cellåldrande. Cellåldrande innebär en avtagande förmåga hos en cell att genomgå celledelning med tiden där cellen går in i ett tillstånd av permanent tillväxstopp, utan att genomgå celldöd (*Cellular Senescence* u.å.). Cellåldrande är åtföljt av betydande förändringar i den metaboliska profilen hos cellen (Quijano et al. 2012). Olika utlösare för cellåldrande har en liknande morfologi, men de metaboliska profilerna skiljer sig tydligt mellan onkogeninducerande cellåldrande (OIS) och replikerande cellåldrande (Quijano et al. 2012).

Metabola förändringar kan ha en koppling till cellåldrande. Bland annat har p53 visats spela en viktig roll i cellåldrande genom att undertrycka uttryck av mitokondriens malatdehydrogenas (MD) som omvandlar citronsyracykelns metabolit malat till pyruvat via oxidativ dekarboxylering (Jiang et al. 2013). MD är viktigt för produktion av NADPH, fettsyrsyntes och metabolism av glutamin (Jiang et al. 2013). Genom inhibering av MD reglerar p53 cellens metabolism och förökning (Jiang et al. 2013).

Studier har visat på att ett överuttryck av MD resulterar i en längre livslängd hos bagerijäst (*Saccharomyces cerevisiae*) (Easlon et al. 2008). P53s förmåga att påverka cellåldrande kan delvis vara genom sin förmåga att påverka citronsyracykelns metabolism (Easlon et al. 2008). En koppling mellan mitokondriens metabolism och cellåldrande har även observerats i OIS (Kaplon et al. 2013). Celler som genomgår OIS visade på en ökad pyruvatoxidering, vilket bidrar till en ökad mängd reaktiva syreradikaler och påbörjan av cellåldrande (Kaplon et al. 2013). Denna ökning av pyruvatutnyttjande beror på förändring av fosforyleringens aktivitet av det mitokondriella pyruvatdehydrogenas (PDH) komplexet (Fan et al. 2014). PDH komplexet regleras även av mitokondriella sirtuiner (Mathias et al. 2014). Metaboliska förändringar verkar vara nödvändiga för OIS inducerat cellåldrande (Fan et al. 2014; Mathias et al. 2014).

3.5 Mitokondriens oveckade proteinrespons

Mitokondriens oveckade proteinrespons (UPR^{mt}) är en stressrespons som leder till antingen en gendelektion eller ackumulering av felveckade proteiner i mitokondrien (Martinus et al. 1996; Zhao 2002). UPR^{mt} reglerar en stor uppsättning gener som kodar för proteiner involverade i proteinveckning såväl som ändringar i försvar mot ROS, metabolism, reglering av järnsvavelklusters sammansättning och modulering av det medfödda immunförsvaret (Nargund et al. 2015; Schulz & Haynes 2015).

Kopplingen mellan UPR^{mt} och livslängd kom från början från att försöka förklara varför muterade maskar har en längre livslängd (Durieux et al. 2011). Studien visade på att ett flertal olika muterade maskar med längre livslängd är beroende av aktivering av UPR^{mt} för att få en längre livslängd (Durieux et al. 2011). Studien visade även på att nedreglering av cytokrom C oxidas-1 subenhet (cco-1) kodat av cellkärnan kan vara en anledning till den längre livslängden (Durieux et al. 2011). Efter nedreglering av cco-1 sker en minskning av elektrontransportkedjan, vilket verkar trigga aktiveringen av mitokondriens UPR^{mt} (Durieux et al. 2011).

Surfl är en komponent av komplex IV i elektrontransportkedjan och är involverat i regleringen av ihopsättningen av komplexet (Pulliam et al. 2014). Möss utan surfl lever 20% längre än kontrollgrupp, vilket är en fenotyp som verkar vara kopplad till aktiveringen av reaktionsväg som aktiverar mitokondriens stressrespons (Pulliam et al. 2014). Andra observationer som kan vara relevanta inkluderar Clk-1 som är ett monooxygenas som är en katalysator av ett viktigt steg i syntesen av Q (Felkai 1999). *C. elegans* maskar utan Clk-1 har visats leva längre (Felkai 1999). Möss som förlorat en allel av däggdjurens motsvarighet till *Clk-1*, COQ7, har även de visats leva längre (Liu et al. 2005). Bevis visar på att förlängningen av livslängden observerat i maskar utan clk-1 involverar aktivering av UPR^{mt}

(Nargund et al. 2012). Clk-1, såväl som COQ7 finns i både mitokondrien och i cellkärnan (Monaghan et al. 2015) I cellkärnan verkar Clk-1 hjälpa till att sänka nivåerna av ROS och undertrycka UPR^{mt} (Hughes & Hekimi 2011).

3.6 Mitofagi

Mitofagi är proteolytisk nedbrytning av mitokondrien genom autofagi (Mitophagy u.å.). Mitofagi har visats inträffa under ett antal potentiellt skadliga förhållanden såsom oxidativ stress, syrebrist i vävnader, förlust av membranpotential hos mitokondrien, ackumulering av oveckade proteiner och järnbrist (Chen et al. 2020). Mitofagi skyddar djur från förlust av mitokondriell funktion under åldrande (Sun et al. 2015). Nedsatt eller dysfunktionell mitofagi är associerat med flera fysiologiska och patologiska processer såsom påverkad utveckling och åldrande (Chen et al. 2020). Hastigheten av mitofagi i vissa vävnader verkar minska med ökad ålder och därmed bidra till åldrandet (Sun et al. 2015).

Mutationer i PTEN-inducerat kinas 1 (*PINK1*) och parkin E3 ubiquitin proteinligas (*Parkin*) är två gener som är muterade i Parkinsonism, vilket är en grupp störningar varav ca. 80% är orsakade av Parkinsons sjukdom, som påverkar motoriken (Pickrell & Youle 2015). Dessa verkar ofta tillsammans för att styra mitokondriens funktion och skapa delvis autofagi (Pickrell & Youle 2015). Om felveckade protein orsakade av mtDNA mutationer eller stressfaktorer och förhållanden som stör proteostas, ackumuleras till en nivå som överstiger kapaciteten av UPR^{mt} verkar mitofagi eller delvis autofagi av mitokondriens subdomäner för att mildra nedsättningen av mitokondriens funktion (Pickrell & Youle 2015). PINK1 känner av skador på mitokondrien och ackumuleras då på den skadade mitokondriens yttre membran och aktiverar Parkins E3 ubiquitinligas som rekryterar Parkin från cytosolen till den dysfunktionella mitokondrien (Itakura et al. 2012; Pickrell & Youle 2015). Parkin ubiquinerar då det yttre mitokondriella membranets proteiner för att trigga selektiv autofagi (Pickrell & Youle 2015).

Mitokondriell skada orsakad av felveckade mitokondriella matrixproteiner eller annan stress leder till att det inre mitokondriella membranet depolariseras och därmed inhiberar proteinimport genom mitokondriens inre membran (Itakura et al. 2012). Genom att undvika mitokondriell import kringgår PINK1 proteolytisk degradering och ackumuleras på den försämrade mitokondriens kinasdomän mot cytosolen (Itakura et al. 2012; Lazarou et al. 2015). Ubiquitin fosforyleras fäst till mitokondriens yttre membranproteiner (Itakura et al. 2012). De fosfo-ubiquitinbindningar som bildas rekryterar Parkin från cytosolen och binder in Parkin, vilket aktiverar den latent E3 ubiquitinligasaktiviteten (Lazarou et al. 2015). Parkin ubiquinerar mitokondriens yttre membranproteiner vidare för att

rekrytera receptorer så som optineurin och NDP52 som signalerar autofagossomsättning i närheten till den individuellt skadade mitokondrien (Itakura et al. 2012; Lazarou et al. 2015). Mutationer som leder till försämrad funktion i antingen PINK1 eller Parkin leder till tidigare påbörjan av parkinsonism hos människan (Durcan & Fon 2015). Detta visar på att otillräcklig mitofagi kan leda till direkt förlust av de neuroner som orsakar den motoriska fenotypen (Durcan & Fon 2015).

En studie på mitokondriellt muterade möss som korsats med möss utan anlag för Parkin visade på att Parkin inte påverkade ackumuleringen av mtDNA mutationer, men att Parkin kompenserar för ackumuleringen av mitokondriella mutationer, eventuellt genom att rensa bort skadade proteiner med hjälp av autofagi (Zhao 2002). Modellen för att Parkin är delaktig i borttagning av defekta proteiner överensstämmer med fynd som visat på att deltaOTC, ett felveckat matrixprotein som inducerar UPR^{mt}, även inducerar ackumulering av PINK1 och translokation av Parkin till mitokondrien utan depolarisering (Zhao 2002; Jin & Youle 2013).

Uttryck av Parkin minskar ackumuleringen av felveckade deltaOTC, vilket kan visa på att Parkin senare i reaktionsvägen kan fungera för att motverka ackumulering av mtDNA mutationer för att få bort proteotoxisk stress under åldrande (Vincow et al. 2013). Studier på *Drosophila melanogaster* visar även på att Parkin fungerar via autofagi för att eliminera selekterade proteiner i komplex i elektrontransportkedjan som är felveckade, muterade eller oxiderade (Vincow et al. 2013).

3.7 Inflammation

Det finns en koppling mellan mitokondriens funktion och aktiveringen av immunförsvaret (Zhang et al. 2010). Både mtDNA och formylpeptider från mitokondrien ses som skadeassocierande molekyllära mönster (DAMP), vilket är känt för att stimulera det medfödda immunsystemet (Zhang et al. 2010). Skador gör så att mitokondriellt DAMP (MTDs) i form av att formylpeptider och mtDNA frigörs in i cirkulationen med viktiga immunfunktioner (Zhang et al. 2010).

Utvecklingen av inflammation kopplat till åldrande karakteriseras delvis av ökad mängd cirkulerande inflammatoriska biomarkörer såsom IL-6 och c-reaktiva proteiner, vilket är en känd riskfaktor för ökad sjuklighet och dödlighet hos äldre (Franceschi et al. 2006). Frigöring av mtDNA kan även aktiveras av NLRP3 inflammasom (Nakahira et al. 2011; Shimada et al. 2012). Inflammasom är ett stort multiproteinkomplex som kontrollerar aktivering av kaspas-1, vilket är ett nödvändigt steg i den efterföljande bearbetningen av IL-1 β och IL-18 (Shimada et al. 2012). Makrofager som saknar mtDNA har allvarligt nedsatt sekretion av IL- β

(Shimada et al. 2012). Reducering av autofaga proteiner främjar ackumuleringen av dysfunktionella mitokondrier och skapar en förflyttning av mtDNA i cytosolen till följd av lipopolysackarider och ATP i makrofager (Nakahira et al. 2011). Frigöring av mtDNA i cytosolen beror på NALP3 inflammasom och mitokondriella reaktiva syreradikaler (Nakahira et al. 2011). De autofagiska proteinerna reglerar NALP3-beroende inflammation genom att bibehålla mitokondriens integritet (Nakahira et al. 2011). Genetisk ablation, vilket släcker de elektriska signalerna, av NLRP3 resulterar i en minskad aktivering av immunsystemet och anses ge ett skydd till möss mot ett antal åldersrelaterade patologier (Youm et al. 2013).

Mitokondrien, särskilt mtDNA, har en central roll i reglering av immunförsvaret. Försök som använt sig av kemikalier såsom antimycin och cyanid för att blockera elektrontransportkedjan har genomförts på *C. elegans* (Liu et al. 2014). Då *C. elegans* direkt utsätts för dessa mitokondriella inhibitorer verkar denna övergående mitokondriella dysfunktion tolkas som en patogenattack och är tillräcklig för att aktivera immunförsvaret (Liu et al. 2014). Andra relaterade studier med infektion av maskar med bakterien *Pseudomonas aeruginosa* visades också resultera i mitokondriell dysfunktion och aktivering av UPR^{mt} (Pellegrino et al. 2014).

Diskussion

Åldrandet är kopplat till flera olika fysiologiska mekanismer som till exempel förkortad telomerlängd på kromosomernas ändar, reducerad nivå av DNA metylering, cellåldrande och påverkad intracellulär kommunikation (Li et al. 2021). Mitokondriens funktion kan vara ytterligare en bidragande orsak för åldrandet. Det är dock flera olika mekanismer kopplade till mitokondriens funktion som påverkar åldrandet och därför svårt att säga exakt i vilken omfattning och hur de olika mekanismerna påverkar förloppet. Troligtvis är det en kombination av flera av mitokondriens mekanismer som tillsammans skapar en tillräcklig påverkan vid dysfunktion för att skapa en effekt på åldrandet och livslängden. Om de olika mekanismerna var för sig är tillräckliga för att påverka eller om det är en kombination av flera olika mekanismer tillsammans som påverkar den åldrande fenotypen är inte klarlagt, men sannolik. De flesta observationer visar på att en nedgång av mitokondriens funktion leder till en minskad livslängd, dock finns det flera studier som motsäger detta och visar på att en måttlig nedgång av mitokondriens funktion leder till ökad livslängd (Liu et al. 2009; Owusu-Ansah et al. 2013; Yee et al. 2014).

Spekulationer om att en ökad nivå av mutationer av mtDNA bidrar till åldrande och åldersrelaterade sjukdomar finns (Linnane et al. 1989), men det finns också studier som ifrågasatt om nivån av mutationer når en tillräckligt hög nivå att påverka åldrandeprocessen (Khrapko & Vijg 2009). Eftersom mtDNA finns i mellan hundra och tusen kopior per cell indikerar inte upptäckten av muterat mtDNA i sig själv dysfunktion då det generellt uppskattas att mutationsbelastningen måste överstiga ett visst gränsvärde för att leda till en specifik fenotyp (Rossignol et al. 2003). Det är även viktigt att ta hänsyn till att studier på de mitokondriellt muterade möss som studier gällande åldrande ofta använder sig av inte replikerar vad som ses under normalt åldrande för däggdjur vad gäller magnituden och typen av mutationer (Williams et al. 2010). De muterade mössen har en högre mutaionsbelastning till följd av korrekturläsningsbristen och får därför även ett snabbare åldrande. Det är därför svårt att säga om mutationer av mtDNA sker i en sådan utsträckning att det har en faktisk påverkan på livslängden under normala förhållanden.

En konsekvent relation mellan nivåer av ROS och livslängd verkar inte vara befintlig (Yang et al. 2007; Sanz et al. 2010). Flera olika studier visar på att det finns en koppling mellan de cellulära effekterna av ROS och inducering av cellåldrande (Schriner et al. 2005), men det finns även de studier som visar på att en måttlig ökning av ROS verkar öka livslängden (Yang & Hekimi 2010; Zarse et al. 2012). ROS påverkan på livslängden verkar därför bero på i vilken mängd produktionen ökar. En liten ökning kan ha en positiv påverkan genom att öka antioxidanters aktivitet eller få en negativ påverkan om produktionen ökar så pass mycket att skyddsmekanismerna inte längre hinner med att motverka de skadliga effekterna av ROS. ROS har även en koppling till skador på stamcellers funktion. Det är dock även här motsägelsefullt då vissa studier visar på att ROS har en negativ påverkan på stamcellers funktion, medan andra studier visar på att ROS är nödvändiga för reaktionsvägar mellan stamceller och därmed även en väsentlig del för att upprätthållas stamcellers funktion.

UPR^{mt} reglerar en stor uppsättning gener som involverar proteinveckning såväl som försvar mot ROS, metabolism, reglering av järnsvavelklusters, i elektrontransportkedjans komplex, sammansättning och modulering av det medfödda immunförsvaret. Mitokondriens metabolism, som påverkas av UPR^{mt} är även kopplat till cellåldrande, vilket är åtföljt av betydande förändringar i den metaboliska profilen i cellen. UPR^{mt} är ett bra exempel som visar på hur de olika mekanismerna kopplade till mitokondrien påverkas av varandra och att det kan vara en kombination av dessa som är skapar den största påverkan på åldrandet. UPR^{mt} aktiveras även som ett resultat av patogenattacker och inflammation som skapar en nedsatt funktion hos mitokondrien.

Mitofagi verkar för att motverka konsekvenserna av dysfunktionella mitokondrier genom delvis autofagi eller mitofagi. Detta sker under ett antal potentiellt skadliga förhållanden. Nedsatt eller dysfunktionell mitofagi är associerat med flera olika fysiologiska och patologiska processer som påverkar åldrandet. En funktionell mitofagi verkar därför vara viktigt för att kunna upprätthålla en längre livslängd och motverka konsekvenserna av dysfunktionella mitokondrier. Det är då mitofagi inte fungerar som den ska eller inte hinner med att oskadliggöra alla de dysfunktionella mitokondrierna i kroppen som finns, som flera andra skadliga mekanismer för åldrandet såsom produktion av ROS och UPR^{mt} ökar, vilket troligtvis leder till en ökande åldrandehastighet.

Hur mitokondriens funktion förändras med åldern beror även på flera yttre och inre faktorer som fortfarande upptäcks. Till exempel har studier på mitokondriellt muterade möss visat på att konditionsträning påverkar åldrandeförloppet (Safdar et al. 2011). Det finns förmodligen flera andra faktorer kopplade till mitokondriens

funktion som påverkar åldrandet såsom ännu inte upptäckta reaktionsvägar eller andra yttre faktorer, vilket skulle vara spännande att undersöka.

Slutsats

Mitokondriens funktion har en nära koppling till cellulära faktorer och funktioner inklusive ett flertal olika faktorer som påverkar åldrandet inklusive cellåldrande, inflammation och generell nedgång av vävnads- och organfunktion. Mitokondriens funktion verkar minska med en stigande ålder och därmed skapa en ökad risk för åldersrelaterade sjukdomar. Detta kopplat till en kombination av flera av mitokondriens mekanismer såsom mitofagi och UPR^{mt}. Vilka specifika störningar som är viktigast och hur händelseförloppet påverkas av yttre och inre faktorer kräver dock mer studier för att klarlägga.

Referenser

- Ahlqvist, K.J., Hämäläinen, R.H., Yatsuga, S., Uutela, M., Terzioglu, M., Götz, A., Forsström, S., Salven, P., Angers-Loustau, A., Kopra, O.H., Tyynismaa, H., Larsson, N.-G., Wartiovaara, K., Prolla, T., Trifunovic, A. & Suomalainen, A. (2012). Somatic Progenitor Cell Vulnerability to Mitochondrial DNA Mutagenesis Underlies Progeroid Phenotypes in Polg Mutator Mice. *Cell Metabolism*, 15 (1), 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.11.012>
- Alberts, B., Hopkin, K., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (u.å.). *Essential Cell Biology*. fifth edition. Canada: W.W.Norton & Company.
- Bigarella, C.L., Liang, R. & Ghaffari, S. (2014). Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development*, 141 (22), 4206–4218. <https://doi.org/10.1242/dev.107086>
- Brand, M.D., Orr, A.L., Pervoshchikova, I.V. & Quinlan, C.L. (2013). The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease: Mitochondrial function in ageing and disease. *British Journal of Dermatology*, 169, 1–8. <https://doi.org/10.1111/bjd.12208>
- Brown, K., Xie, S., Qiu, X., Mohrin, M., Shin, J., Liu, Y., Zhang, D., Scadden, D.T. & Chen, D. (2013). SIRT3 Reverses Aging-Associated Degeneration. *Cell Reports*, 3 (2), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.005>
- Carey, B.W., Finley, L.W.S., Cross, J.R., Allis, C.D. & Thompson, C.B. (2015). Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, 518 (7539), 413–416. <https://doi.org/10.1038/nature13981>
- Cellular Senescence (u.å.). *Karolinska Institutet, Svensk MeSH*.
- Chen, G., Kroemer, G. & Kepp, O. (2020). Mitophagy: An Emerging Role in Aging and Age-Associated Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 200. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00200>
- Chen, M.L., Logan, T.D., Hochberg, M.L., Shelat, S.G., Yu, X., Wilding, G.E., Tan, W., Kujoth, G.C., Prolla, T.A., Selak, M.A., Kundu, M., Carroll, M. & Thompson, J.E. (2009). Erythroid dysplasia, megaloblastic anemia, and impaired lymphopoiesis arising from mitochondrial dysfunction. *Blood*, 114 (19), 4045–4053. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-169474>
- Durcan, T.M. & Fon, E.A. (2015). The three ‘P’s of mitophagy: PARKIN, PINK1, and post-translational modifications. *Genes & Development*, 29 (10), 989–999. <https://doi.org/10.1101/gad.262758.115>
- Durieux, J., Wolff, S. & Dillin, A. (2011). The Cell-Non-Autonomous Nature of Electron Transport Chain-Mediated Longevity. *Cell*, 144 (1), 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.016>
- Easlon, E., Tsang, F., Skinner, C., Wang, C. & Lin, S.-J. (2008). The malate-aspartate NADH shuttle components are novel metabolic longevity regulators required for calorie restriction-mediated life span extension in yeast. *Genes & Development*, 22 (7), 931–944. <https://doi.org/10.1101/gad.1648308>
- Fan, J., Shan, C., Kang, H.-B., Elf, S., Xie, J., Tucker, M., Gu, T.-L., Aguiar, M., Lonning, S., Chen, H., Mohammadi, M., Britton, L.-M.P., Garcia, B.A., Alečković, M., Kang, Y., Kaluz, S., Devi, N., Van Meir, E.G., Hitosugi, T.,

- Seo, J.H., Lonial, S., Gaddh, M., Arellano, M., Khoury, H.J., Khuri, F.R., Boggon, T.J., Kang, S. & Chen, J. (2014). Tyr Phosphorylation of PDP1 Toggles Recruitment between ACAT1 and SIRT3 to Regulate the Pyruvate Dehydrogenase Complex. *Molecular Cell*, 53 (4), 534–548. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.12.026>
- Felkai, S. (1999). CLK-1 controls respiration, behavior and aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *The EMBO Journal*, 18 (7), 1783–1792. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.7.1783>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E. & De Benedictis, G. (2006). Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908 (1), 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Heidler, T., Hartwig, K., Daniel, H. & Wenzel, U. (2010). *Caenorhabditis elegans* lifespan extension caused by treatment with an orally active ROS-generator is dependent on DAF-16 and SIR-2.1. *Biogerontology*, 11 (2), 183–195. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9239-x>
- Hughes, B.G. & Hekimi, S. (2011). A Mild Impairment of Mitochondrial Electron Transport Has Sex-Specific Effects on Lifespan and Aging in Mice. Hart, A.C. (red.) (Hart, A. C., red.) *PLoS ONE*, 6 (10), e26116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026116>
- Itakura, E., Kishi-Itakura, C., Koyama-Honda, I. & Mizushima, N. (2012). Structures containing Atg9A and the ULK1 complex independently target depolarized mitochondria at initial stages of Parkin-mediated mitophagy. *Journal of Cell Science*, jcs.094110. <https://doi.org/10.1242/jcs.094110>
- Ito, K., Hirao, A., Arai, F., Matsuoka, S., Takubo, K., Hamaguchi, I., Nomiyama, K., Hosokawa, K., Sakurada, K., Nakagata, N., Ikeda, Y., Mak, T.W. & Suda, T. (2004). Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*, 431 (7011), 997–1002. <https://doi.org/10.1038/nature02989>
- Jensen, M.B. & Jasper, H. (2014). Mitochondrial Proteostasis in the Control of Aging and Longevity. *Cell Metabolism*, 20 (2), 214–225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.006>
- Jiang, P., Du, W., Mancuso, A., Wellen, K.E. & Yang, X. (2013). Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence. *Nature*, 493 (7434), 689–693. <https://doi.org/10.1038/nature11776>
- Jin, S.M. & Youle, R.J. (2013). The accumulation of misfolded proteins in the mitochondrial matrix is sensed by PINK1 to induce PARK2/Parkin-mediated mitophagy of polarized mitochondria. *Autophagy*, 9 (11), 1750–1757. <https://doi.org/10.4161/auto.26122>
- Kadenbach, B. (red.) (2012). *Mitochondrial oxidative phosphorylation: nuclear-encoded genes, enzyme regulation, and pathophysiology*. New York: Springer. (Advances in experimental medicine and biology; 748)
- Kaelin, W.G. (2011). Cancer and Altered Metabolism: Potential Importance of Hypoxia-Inducible Factor and 2-Oxoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 76 (0), 335–345. <https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010975>
- Kaplon, J., Zheng, L., Meissl, K., Chaneton, B., Selivanov, V.A., Mackay, G., Van Der Burg, S.H., Verdegaal, E.M.E., Cascante, M., Shlomi, T., Gottlieb, E. & Peeper, D.S. (2013). A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence. *Nature*, 498 (7452), 109–112. <https://doi.org/10.1038/nature12154>
- Khrapko, K. & Vijg, J. (2009). Mitochondrial DNA mutations and aging: devils in the details? *Trends in Genetics*, 25 (2), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.11.007>

- Kujoth, G.C., Hiona, A., Pugh, T.D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S.E., Hofer, T., Seo, A.Y., Sullivan, R., Jobling, W.A., Morrow, J.D., Van Remmen, H., Sedivy, J.M., Yamasoba, T., Tanokura, M., Weindruch, R., Leeuwenburgh, C. & Prolla, T.A. (2005). Mitochondrial DNA Mutations, Oxidative Stress, and Apoptosis in Mammalian Aging. *Science*, 309 (5733), 481–484. <https://doi.org/10.1126/science.1112125>
- Lazarou, M., Sliter, D.A., Kane, L.A., Sarraf, S.A., Wang, C., Burman, J.L., Sideris, D.P., Fogel, A.I. & Youle, R.J. (2015). The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*, 524 (7565), 309–314. <https://doi.org/10.1038/nature14893>
- Lee, S.-J., Hwang, A.B. & Kenyon, C. (2010). Inhibition of Respiration Extends *C. elegans* Life Span via Reactive Oxygen Species that Increase HIF-1 Activity. *Current Biology*, 20 (23), 2131–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.057>
- Linnane, Anthony W., Ozawa, T., Marzuki, S. & Tanaka, M. (1989). MITOCHONDRIAL DNA MUTATIONS AS AN IMPORTANT CONTRIBUTOR TO AGEING AND DEGENERATIVE DISEASES. *The Lancet*, 333 (8639), 642–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92145-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92145-4)
- Liu, J., Cao, L., Chen, J., Song, S., Lee, I.H., Quijano, C., Liu, H., Keyvanfar, K., Chen, H., Cao, L.-Y., Ahn, B.-H., Kumar, N.G., Rovira, I.I., Xu, X.-L., Van Lohuizen, M., Motoyama, N., Deng, C.-X. & Finkel, T. (2009). Bmi1 regulates mitochondrial function and the DNA damage response pathway. *Nature*, 459 (7245), 387–392. <https://doi.org/10.1038/nature08040>
- Liu, X., Jiang, N., Hughes, B., Bigras, E., Shoubridge, E. & Hekimi, S. (2005). Evolutionary conservation of the *clk-1* -dependent mechanism of longevity: loss of *mclk1* increases cellular fitness and lifespan in mice. *Genes & Development*, 19 (20), 2424–2434. <https://doi.org/10.1101/gad.1352905>
- Liu, Y., Samuel, B.S., Breen, P.C. & Ruvkun, G. (2014). Caenorhabditis elegans pathways that surveil and defend mitochondria. *Nature*, 508 (7496), 406–410. <https://doi.org/10.1038/nature13204>
- Lombard, D.B., Alt, F.W., Cheng, H.-L., Bunkenborg, J., Streeper, R.S., Mostoslavsky, R., Kim, J., Yancopoulos, G., Valenzuela, D., Murphy, A., Yang, Y., Chen, Y., Hirschey, M.D., Bronson, R.T., Haigis, M., Guarente, L.P., Farese, R.V., Weissman, S., Verdin, E. & Schwer, B. (2007). Mammalian Sir2 Homolog SIRT3 Regulates Global Mitochondrial Lysine Acetylation. *Molecular and Cellular Biology*, 27 (24), 8807–8814. <https://doi.org/10.1128/MCB.01636-07>
- López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, 153 (6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Martinus, R.D., Garth, G.P., Webster, T.L., Cartwright, P., Naylor, D.J., Høj, P.B. & Hoogenraad, N.J. (1996). Selective Induction of Mitochondrial Chaperones in Response to Loss of the Mitochondrial Genome. *European Journal of Biochemistry*, 240 (1), 98–103. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0098h.x>
- Mathias, R.A., Greco, T.M., Oberstein, A., Budayeva, H.G., Chakrabarti, R., Rowland, E.A., Kang, Y., Shenk, T. & Cristea, I.M. (2014). Sirtuin 4 Is a Lipoamidase Regulating Pyruvate Dehydrogenase Complex Activity. *Cell*, 159 (7), 1615–1625. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.046>
- Mitophagy (u.å.). *Karolinska Institutet, Svensk MeSH*.
- Monaghan, R.M., Barnes, R.G., Fisher, K., Andreou, T., Rooney, N., Poulin, G.B. & Whitmarsh, A.J. (2015). A nuclear role for the respiratory enzyme CLK-1 in regulating mitochondrial stress responses and longevity. *Nature Cell Biology*, 17 (6), 782–792. <https://doi.org/10.1038/ncb3170>

- Mouchiroud, L., Houtkooper, R.H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Cantó, C., Mottis, A., Jo, Y.-S., Viswanathan, M., Schoonjans, K., Guarente, L. & Auwerx, J. (2013). The NAD⁺/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell*, 154 (2), 430–441. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.016>
- Nakahira, K., Haspel, J.A., Rathinam, V.A.K., Lee, S.-J., Dolinay, T., Lam, H.C., Englert, J.A., Rabinovitch, M., Cernadas, M., Kim, H.P., Fitzgerald, K.A., Ryter, S.W. & Choi, A.M.K. (2011). Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 12 (3), 222–230. <https://doi.org/10.1038/ni.1980>
- Nargund, A.M., Fiorese, C.J., Pellegrino, M.W., Deng, P. & Haynes, C.M. (2015). Mitochondrial and Nuclear Accumulation of the Transcription Factor ATFS-1 Promotes OXPHOS Recovery during the UPRmt. *Molecular Cell*, 58 (1), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.008>
- Nargund, A.M., Pellegrino, M.W., Fiorese, C.J., Baker, B.M. & Haynes, C.M. (2012). Mitochondrial Import Efficiency of ATFS-1 Regulates Mitochondrial UPR Activation. *Science*, 337 (6094), 587–590. <https://doi.org/10.1126/science.1223560>
- Nationalencyklopedin (u.å.). *Prostetisk grupp*. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/prostetisk-grupp> [2023-05-22]
- Ojas A, D. & Shamim S, M. (2022). Biochemistry, Oxidative Phosphorylation. *StatPearls*. Treasure Island (FL). [2023-04-20]
- Orr, W.C. & Sohal, R.S. (1994). Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 263 (5150), 1128–1130. <https://doi.org/10.1126/science.8108730>
- Owusu-Ansah, E., Song, W. & Perrimon, N. (2013). Muscle Mitohormesis Promotes Longevity via Systemic Repression of Insulin Signaling. *Cell*, 155 (3), 699–712. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.021>
- Pamplona, R., Barja, G. & Portero-Otín, M. (2002). Membrane Fatty Acid Unsaturation, Protection against Oxidative Stress, and Maximum Life Span: A Homeoviscous-longevity Adaptation? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959 (1), 475–490. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02118.x>
- Pellegrino, M.W., Nargund, A.M., Kirienko, N.V., Gillis, R., Fiorese, C.J. & Haynes, C.M. (2014). Mitochondrial UPR-regulated innate immunity provides resistance to pathogen infection. *Nature*, 516 (7531), 414–417. <https://doi.org/10.1038/nature13818>
- Pickrell, A.M. & Youle, R.J. (2015). The Roles of PINK1, Parkin, and Mitochondrial Fidelity in Parkinson's Disease. *Neuron*, 85 (2), 257–273. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.007>
- Pulliam, D.A., Deepa, S.S., Liu, Y., Hill, S., Lin, A.-L., Bhattacharya, A., Shi, Y., Sloane, L., Viscomi, C., Zeviani, M. & Van Remmen, H. (2014). Complex IV-deficient *Surf1*^{-/-} mice initiate mitochondrial stress responses. *Biochemical Journal*, 462 (2), 359–371. <https://doi.org/10.1042/BJ20140291>
- Quijano, C., Cao, L., Fergusson, M.M., Romero, H., Liu, J., Gutkind, S., Rovira, I.I., Mohney, R.P., Karoly, E.D. & Finkel, T. (2012). Oncogene-induced senescence results in marked metabolic and bioenergetic alterations. *Cell Cycle*, 11 (7), 1383–1392. <https://doi.org/10.4161/cc.19800>
- Rebrin, I. & Sohal, R.S. (2004). Comparison of thiol redox state of mitochondria and homogenates of various tissues between two strains of mice with different longevity. *Experimental Gerontology*, 39 (10), 1513–1519. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.08.014>

- Rosignol, R., Faustin, B., Rocher, C., Malgat, M., Mazat, J.-P. & Letellier, T. (2003). Mitochondrial threshold effects. *Biochemical Journal*, 370 (3), 751–762. <https://doi.org/10.1042/bj20021594>
- Safdar, A., Bourgeois, J.M., Ogborn, D.I., Little, J.P., Hettinga, B.P., Akhtar, M., Thompson, J.E., Melov, S., Mocellin, N.J., Kujoth, G.C., Prolla, T.A. & Tarnopolsky, M.A. (2011). Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (10), 4135–4140. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019581108>
- Sanz, A., Fernández-Ayala, D.J.M., Stefanatos, R.K. & Jacobs, H.T. (2010). Mitochondrial ROS production correlates with, but does not directly regulate lifespan in drosophila. *Aging*, 2 (4), 200–223. <https://doi.org/10.18632/aging.100137>
- Schriner, S.E., Linford, N.J., Martin, G.M., Treuting, P., Ogburn, C.E., Emond, M., Coskun, P.E., Ladiges, W., Wolf, N., Van Remmen, H., Wallace, D.C. & Rabinovitch, P.S. (2005). Extension of Murine Life Span by Overexpression of Catalase Targeted to Mitochondria. *Science*, 308 (5730), 1909–1911. <https://doi.org/10.1126/science.1106653>
- Schulz, A.M. & Haynes, C.M. (2015). UPRmt-mediated cytoprotection and organismal aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1847 (11), 1448–1456. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.03.008>
- Shimada, K., Crother, T.R., Karlin, J., Dagvadorj, J., Chiba, N., Chen, S., Ramanujan, V.K., Wolf, A.J., Vergnes, L., Ojcius, D.M., Rentsendorj, A., Vargas, M., Guerrero, C., Wang, Y., Fitzgerald, K.A., Underhill, D.M., Town, T. & Arditi, M. (2012). Oxidized Mitochondrial DNA Activates the NLRP3 Inflammasome during Apoptosis. *Immunity*, 36 (3), 401–414. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.009>
- Stein, L.R. & Imai, S. -i. (2014). Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *The EMBO Journal*, embj.201386917. <https://doi.org/10.1002/embj.201386917>
- Stuart, J.A. (red.) (2009). *Mitochondrial DNA*. Totowa, NJ: Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3>
- Suda, T., Takubo, K. & Semenza, G.L. (2011). Metabolic Regulation of Hematopoietic Stem Cells in the Hypoxic Niche. *Cell Stem Cell*, 9 (4), 298–310. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.09.010>
- Sun, N., Youle, R.J. & Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular Cell*, 61 (5), 654–666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>
- Sun, N., Yun, J., Liu, J., Malide, D., Liu, C., Rovira, I.I., Holmström, K.M., Fergusson, M.M., Yoo, Y.H., Combs, C.A. & Finkel, T. (2015). Measuring In Vivo Mitophagy. *Molecular Cell*, 60 (4), 685–696. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.009>
- Tothova, Z., Kollipara, R., Huntly, B.J., Lee, B.H., Castrillon, D.H., Cullen, D.E., McDowell, E.P., Lazo-Kallanian, S., Williams, I.R., Sears, C., Armstrong, S.A., Passegué, E., DePinho, R.A. & Gilliland, D.G. (2007). FoxOs Are Critical Mediators of Hematopoietic Stem Cell Resistance to Physiologic Oxidative Stress. *Cell*, 128 (2), 325–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.003>
- Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J.N., Rovio, A.T., Bruder, C.E., Bohlooly-Y, M., Gidlöf, S., Oldfors, A., Wibom, R., Törnell, J., Jacobs, H.T. & Larsson, N.-G. (2004). Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 429 (6990), 417–423. <https://doi.org/10.1038/nature02517>
- Vincow, E.S., Merrihew, G., Thomas, R.E., Shulman, N.J., Beyer, R.P., MacCoss, M.J. & Pallanck, L.J. (2013). The PINK1–Parkin pathway promotes both

- mitophagy and selective respiratory chain turnover in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (16), 6400–6405. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221132110>
- Williams, S.L., Huang, J., Edwards, Y.J.K., Ulloa, R.H., Dillon, L.M., Prolla, T.A., Vance, J.M., Moraes, C.T. & Züchner, S. (2010). The mtDNA Mutation Spectrum of the Progeroid Polg Mutator Mouse Includes Abundant Control Region Multimers. *Cell Metabolism*, 12 (6), 675–682. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.012>
- Yang, W. & Hekimi, S. (2010). A Mitochondrial Superoxide Signal Triggers Increased Longevity in *Caenorhabditis elegans*. Tissenbaum, H.A. (red.) (Tissenbaum, H. A., red.) *PLoS Biology*, 8 (12), e1000556. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000556>
- Yang, W., Li, J. & Hekimi, S. (2007). A Measurable Increase in Oxidative Damage Due to Reduction in Superoxide Detoxification Fails to Shorten the Life Span of Long-Lived Mitochondrial Mutants of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 177 (4), 2063–2074. <https://doi.org/10.1534/genetics.107.080788>
- Yee, C., Yang, W. & Hekimi, S. (2014). The Intrinsic Apoptosis Pathway Mediates the Pro-Longevity Response to Mitochondrial ROS in *C. elegans*. *Cell*, 157 (4), 897–909. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.055>
- Yoshino, J., Mills, K.F., Yoon, M.J. & Imai, S. (2011). Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD⁺ Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. *Cell Metabolism*, 14 (4), 528–536. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.014>
- Youm, Y.-H., Grant, R.W., McCabe, L.R., Albarado, D.C., Nguyen, K.Y., Ravussin, A., Pistell, P., Newman, S., Carter, R., Laque, A., Münzberg, H., Rosen, C.J., Ingram, D.K., Salbaum, J.M. & Dixit, V.D. (2013). Canonical Nlrp3 Inflammasome Links Systemic Low-Grade Inflammation to Functional Decline in Aging. *Cell Metabolism*, 18 (4), 519–532. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.010>
- Zarse, K., Schmeisser, S., Groth, M., Priebe, S., Beuster, G., Kuhlow, D., Guthke, R., Platzer, M., Kahn, C.R. & Ristow, M. (2012). Impaired Insulin/IGF1 Signaling Extends Life Span by Promoting Mitochondrial L-Proline Catabolism to Induce a Transient ROS Signal. *Cell Metabolism*, 15 (4), 451–465. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.02.013>
- Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K. & Hauser, C.J. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 464 (7285), 104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>
- Zhao, Q. (2002). A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *The EMBO Journal*, 21 (17), 4411–4419. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf445>

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Du hittar en länk till SLU:s publiceringsavtal på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.