

Mitohormesis ve Düzenlenme Mekanizmaları

Mitohormesis and Regulatory Mechanisms

Elif Şahin^{1*}, Ahmet Alver²

^{1*}Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

*Corresponding author e-mail: elifsahin@ktu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0001-5864-9548>

²<https://orcid.org/0000-0002-9617-6689>

ÖZET

Hormesis, düşük dozda potansiyel olarak zararlı bir stres etkenine maruz kalmanın, hücrenin sonraki stresi daha iyi tolere etmesini sağlayan adaptif değişiklikleri teşvik eden bir süreçtir. Mitohormesis ise, azaltılmış miktarda mitokondriyal stresin indüklenmesinin bir hücre, doku veya organizma içinde sağlık ve canlılıkta bir artışa yol açan biyolojik koruyucu bir yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır. Potansiyel olarak zarar verici bir uyarandan aktive edilen mitokondriyal stres yanıtı için, mitonükleer iletişim olarak bilinen çekirdek ile koordineli bir iletişim gerektirir. Mitokondrideki hormetik yanıtın neden olduğu bu iletişim, reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal metabolitler, proteotoksik sinyaller ve mitokinlerin salınımı gibi çeşitli sinyaller aracılığıyla meydana gelir. Bu paradigmda, çeşitli uyarılardan herhangi biri tarafından tetiklenen hafif mitokondriyal stres, geniş ve çeşitli bir sitozolik ve nükleer tepki ile sonuçlanır. Bu koruyucu mekanizmayı aktive etmek için çoklu araçlar ve stres sinyalleri önerilmiş olsa da, mitohormesisin faydalı sonuçları büyük olasılıkla mitokondriyal ROS'taki bir artıştan dolayı meydana gelmektedir. Mitohormetik yanıtın aktive edilmesinin solucanlardan memelilere kadar farklı hayvan modellerinde yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir. Ayrıca mitohormesis, özellikle metabolizmayı ve bağışıklık sistemini geliştirerek organizmanın sağlığına da katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mitokondri, PGC1 α , ROS, UPR^{mt}

ABSTRACT

Hormesis is a process in which exposure to a low dose of a potentially harmful stressor promotes adaptive changes that enable the cell to better tolerate subsequent stress. Mitohormesis is a term used to describe a biological protective response in which the induction of a reduced amount of mitochondrial stress leads to an increase in health and vitality within a cell, tissue or organism. The mitochondrial stress response, activated by a potentially damaging stimulus, requires coordinated communication with the nucleus, known as mitonuclear communication. This communication, caused by the hormetic response in mitochondria, occurs through various signals such as reactive oxygen species (ROS), mitochondrial metabolites, proteotoxic signals, and the release of mitokines. In this paradigm, mild mitochondrial stress triggered by any of a variety of stimuli results in a broad and diverse cytosolic and nuclear response. Although multiple mediators and stress signals have been proposed to activate this protective mechanism, the beneficial consequences of mitohormesis are most likely due to an increase in mitochondrial ROS. Activation of the mitohormetic response has been reported to prolong lifespan in different animal models from worms to mammals. In addition, mitohormesis contributes to the health of the organism, especially by improving the metabolism and immune system.

Keywords: Mitochondria, PGC1 α , ROS, UPR^{mt}

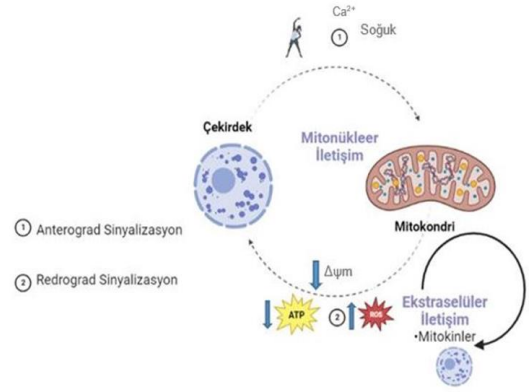
GİRİŞ

Toksikolojinin babası olarak bilinen İsviçreli doktor Paracelsus, XVI. yüzyılda Üçüncü Savunmasında “zehri sadece doz yapar” (Latince'den: “sola dosis facit venenum”) kavramını ileri sürmüştür. Bu fikir, tüm kimyasal bileşiklerin kimyasal özelliklere değil, doza bağlı olarak toksik olabileceğini savunmak için kullanılmıştır. Üç yüzyıl sonra "hormesis" terimi, "bifazik doz yanıtı", yani düşük doz uyarımı ve yüksek doz inhibisyonu gösteren bileşikleri veya maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde hormesis fikri veya hormetik tepkiler kavramı iyi tanımlanmış, düşük dozda stres uyaranlarının hücrelerde ve organizmalarda homeostazı sürdürmek, sağlığı ve hatta uzun ömürlülüğü teşvik etmek için adaptif bir yanıtı aktive edebildiği durumu ifade etmek için kullanılmıştır.¹ Hormesis kavramı daha sonra genişletilmiş ve uyaranlara göre incelenmiştir. “Mitohormesis” kavramı ise, ölümcül olmayan düşük seviyelerdeki mitokondriyal stresin neden olduğu sağlık ve canlılığı destekleyen hormetik yanıtı tanımlayan bir teori olarak 2006 yılında ortaya çıkmıştır.² Mitohormesisin temelini bakıldığında, bir dizi endojen veya ekzojen stres mitokondriyal fonksiyonu bozmakta, bu bozulmalar mitokondri tarafından oluşturulan ROS gibi çeşitli araçlarla sitozole aktarılmaktadır. Bu sitoplazmik sinyal yolları ve bunu takiben nükleer transkripsiyonel değişiklikler çeşitli sitokoruyucu yolları indüklemektedir. Bu arttırılmış stres direnci sonraki bir dizi strese karşı koruma sağlayarak sağlıklı bir mitokondriyal homeostaza hizmet etmektedir.³

Mitonükleer iletişim

Mitokondri, ökaryotik hücrenin öncüsü tarafından yutulmuş alfa proteobakterilerden türetildiği iddia edilen oldukça dinamik organellerdir. Ökaryotik hücre içindeki evrim sırasında, mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin mitokondriyal DNA'sındaki (mtDNA) kaybı tetikleyen bir endosimbioz meydana gelmiştir. Bu nedenle, memeli mitokondrilerinde bulunan 1500'den fazla protein arasından yalnızca 13'ü mtDNA'da kodlanmıştır. Bu proteinler oksidatif fosforilasyon sisteminin alt birimlerine karşılık gelir; mtDNA ayrıca 22 transfer RNA'sını (tRNA'ları) ve 2 ribozomal RNA'yı (rRNA'lar) kodlar. Kalan mitokondriyal proteinler çekirdekte kodlanmıştır. Bu nedenle sitozolde sentez edilmeleri, taşınmaları ve mitokondriye girmeleri gerekir. Bu karmaşık sistem, ribozomlardan ve sitozolik şaperonlardan, mitokondriyal taşıyıcılara ve proteazlara

kadar çok çeşitli işlevler uygulayan proteinleri içeren hem mitokondriyal hem de nükleer genomlar arasında zorunlu bir koordinasyon gerektirir.⁴ Bu nedenle, çekirdek ve mitokondri hücresel homeostazı ve mitokondriyal strese adaptasyonu sağlamak, aktivitelerini ayarlamak için sürekli iletişim içindedirler. Hücre dışı, sitozolik veya mitokondriyal sinyallere bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonu düzenlemek için farklı mitonükleer iletişim biçimleri (anterograd ve retrograd) tanımlanmıştır (Şekil 1).



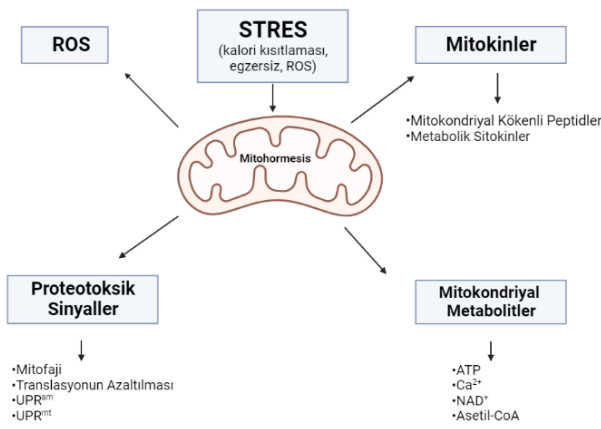
Şekil 1. Mitonükleer iletişim

Çekirdek, anterograd iletişim yoluyla (çekirdekten mitokondriye doğru), soğuk veya egzersiz gibi hücre dışı sinyalleri entegre ederek ve mitokondrideki genlerin ekspresyonu yoluyla biyogenezi teşvik ederek mitokondriyal işlevi düzenlemektedir.⁵ Bu düzenleme esas olarak mtDNA gen ekspresyonunu indükleyen nükleer olarak kodlanmış mitokondriyal proteinlerin ekspresyonuna ve nükleer olarak kodlanmış mitokondriyal proteomun ekspresyonunu düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerine ve yardımcı düzenleyicilere dayanmaktadır. Sonuç olarak farklı ekstraselüler uyaranlar (egzersiz, kalori kısıtlaması, soğuk ve Ca²⁺ gibi) nükleer düzenleme ile mitokondriyal fonksiyonu düzenleyebilirler. Anterograd sinyallerin tersine, mitokondri çeşitli ve hücresel organizma aktivitelerini düzenledikleri ve metabolik yeniden düzenleme veya stres savunmasında mitokondriyal disfonksiyona karşı korudukları retrograd sinyaller (mitokondriden çekirdeğe doğru) üretirler. Redrograd tepki tüm organizmalarda mevcuttur, ancak ilgili yolların düzenlenmesi ve doğası değişkenlik gösterebilir. Redrograd sinyallerin pleiotropik doğasına rağmen, bu yollar tetikleyiciye bağlı olarak enerjik stres tepkileri (AMP/ATP oranının artması), Ca²⁺ bağımlı tepkiler ve ROS tepkileri olarak sınıflandırılabilir.^{6,7} Mitokondriyal stres, tüm organizmanın strese koordineli

adaptasyonunu düzenlemek için mitokinler gibi hücre dışı ipuçlarıyla organizmanın diğer hücrelerine sinyal gönderilebilir. Yani mitonükleer iletişim hücre dışı da olabilir.

Mitohormesis sinyalizasyonu

Mitonükleer iletişimin farklı yolları, özellikle stres koşulları altında aktive olan stresi mitokondriyal, hüresel veya doku düzeyinde çözmeyi amaçlar. Bununla birlikte, tüm bu sinyaller ve mitonükleer iletişim biçimleri aynı zamanda bir mitohormetik yanıt aracılık edebilmektedir.¹ Bunların arasında en önemli sinyaller veya süreçler ROS, mitokondriyal metabolitler, proteotoksik sinyaller ve mitokinlerin salınımıdır (Şekil 2).



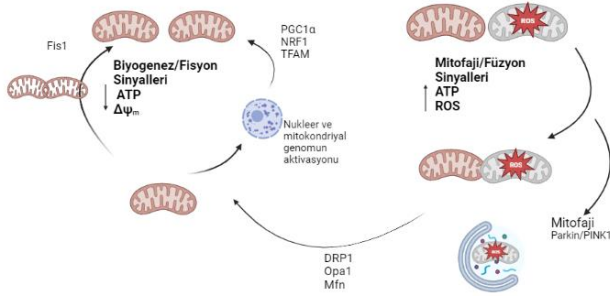
Şekil 2. Mitohormesis sinyal türleri

Reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri mitokondride çekirdekle iletişim kurmak için üretilen ana sinyallerden biridir⁴ ve mitohormesis düzenlemesindeki ana sinyaldir.^{3,8} Zararlı olarak görülen ve geçmişte yaşlanmanın da nedenlerinden biri olarak öne sürülen⁹ ROS'un günümüzde esasen hüresel fonksiyonun düzenlenmesinde anahtar rolü olan sinyal molekülleri olduğu belirtilmektedir. ROS, oksidatif fosforilasyonun son ürünleri olarak mitokondride üretilir¹⁰ ve fizyolojik seviyelerin altında tutulduğunda (mitokondride %4-0.4 oranlarında) düzenleyici moleküller olarak hizmet ederler; bununla birlikte, mitokondriyal disfonksiyonun bir sonucu olarak artan ROS seviyeleri, yaşlanma sürecinde, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere birçok patolojide yer almaktadır. ROS seviyeleri, egzersiz ve kalori kısıtlaması gibi durumlarda artmaktadır.^{11,12} Ek olarak, hipoksi veya mitokondriyal toksinler gibi çoklu mitokondriyal süreçler ve stres

uyaranları da ROS seviyelerini artırır.¹³ ROS seviyelerindeki artış, potansiyel bir geri besleme mekanizması yoluyla, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler dahil olmak üzere konakçı-antioksidan savunma yollarını indükleyen ve sonuçta ROS seviyelerini azaltan bir hormetik yanıtı aktive etmektedir.¹⁴ Bu hormetik tepki, homeostazın korunmasında olumlu bir etkiye sahiptir ve diğerlerinin yanı sıra insülin ve büyüme faktörlerinin salınımı ve kas fonksiyonunun korunması, vasküler tonus regülasyonu ve bağışıklık tepkisi dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyona katılmaktadır.¹⁵ Mitokondri oksidatif fosforilasyon, serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve Krebs döngüsü gibi hüresel enerji metabolizmasındaki kilit rolleriyle bilinmektedir. Ayrıca mitokondriyal redoks ve kalsiyum homeostazına katılımı, mitokondriyal sinyal yollarını hayati süreçlerde yer alan birçok hüresel fonksiyonunun düzenleyicisi haline getirmektedir. Yapılan çalışmalarda enerji homeostazındaki dengesizliğin metabolik bozuklukların gelişiminde erken bir olay gibi görünen tehlikeye girmiş bir mitokondriyal fonksiyonla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Aslında metabolik bozukluklar, mitokondriyal dinamiklerin bozulması ve mitokondriyal biyogenezini kontrol eden genlerin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olarak oksidatif hasarda bir artış nedeniyle oluşmaktadır.¹⁶ Bu nedenle mitokondriyal homeostazın düzenlenmesi oldukça önemlidir. Mitokondriyal homeostaz, füzyon, fisyon ve geri dönüşü olmayan hasarlı mitokondriilerin uzaklaştırılması (mitofaji) gibi dinamik süreçlere bağlıdır (Şekil 3). Hücrenin mitokondri membran potansiyelinde ($\Delta\psi_m$) ve ATP seviyelerindeki düşüşle başa çıkma mekanizması ya mevcut mitokondriilerin bölünmesi (fisyon) ya da çekirdek veya mitokondriyal genom içindeki genetik şablonları kaynak olarak yeni mitokondriileri üretmektedir. Biyogenez süreci için anahtar oyuncular NRF1 (nuclear respiratory factor 1), PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α) ve TFAM (mitochondrial transcription factor A)'dır. Mitokondriyal fisyon 1 proteini (Fis1) fisyon için çok önemlidir. Tersine ATP ve ROS seviyeleri çok yüksek olduğunda hücreye füzyon ve mitofaji sinyalleri gider. Hücre ya hasarlı mitokondriilerin mitofajıyla uzaklaştırılmasını indükler ya da gereksiz mitokondriileri füzyon ile birleştirir. Füzyon sürecinde DRP1 (dynamine related protein 1), Mfn (mitofusin), Opa1 (mitochondrial dynamine-like 120 kDa protein) gibi proteinler etkili olurken, PINK

(phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced kinase 1) ve Parkin proteinleri hasarlı mitokondrilerin mitofaji ile uzaklaştırılmasına aracılık eder. Mitofaji, mitokondriyal fonksiyonun hüresel ihtiyaçlara göre ayarlanmasına izin veren mitokondriyal biyogenez ile dengelenmelidir.¹⁷



Şekil 3. Mitokondriyal biyogenezin fisyon, füzyon ve mitofaji süreçleri ile düzenlenmesi

Mitokondriyal iyonlar ve metabolitler

Mitokondri ayrıca kalsiyum gibi iyonların salınımı yoluyla veya ATP, NAD⁺/ NADH veya asetil-CoA gibi ara metabolitlerin seviyelerini düzenleyerek sinyal verebilmektedir. Mitokondri, hüresel metabolizma ve hayatta kalma ile ilgili kalsiyum sinyali olan kalsiyum iyonlarının (Ca²⁺) sensörleri ve düzenleyicileri olarak hareket etmektedir.¹⁸ Farklı hüresel bölümlerdeki Ca²⁺'daki değişiklikler mitonükleer iletişimde sinyal görevi görür. Bu nedenle, egzersiz sırasında veya mitokondriyal kalsiyum alımının inhibisyonu yoluyla meydana gelen sitozolik Ca²⁺ artışı mitokondriyal biyogenezini aktive edebilirken, membran potansiyelinin kaybı nedeniyle mitokondriden Ca²⁺ salınımı çekirdekte retrograd bir yanıtı aktive edebilir.⁴ Mitokondri, oksidatif fosforilasyon aracılığıyla ATP üretir ve ATP seviyesindeki değişiklikler ayrıca hormetik tepkileri de etkileyebilir. ATP sentezindeki azalma, egzersiz sırasında veya mitokondriyal disfonksiyonda olduğu gibi, AMP/ATP oranını artırır ve hüresel metabolizmanın ana düzenleyicisi olarak görev yapan bir serin/treonin kinaz olan AMP ile aktifleştirilen protein kinazı (AMPK) aktive eder.¹⁹ AMPK, oksidasyonu teşvik etmek ve anabolizmayı inhibe etmek için lipid ve glukoz metabolizması düzenleyicileri ve otofaji proteinleri dahil olmak üzere spesifik enzimleri ve büyüme kontrol proteinlerinin fosforilasyonunu sağlar, böylece ATP tüketimini azaltır, üretimini artırır. AMPK ayrıca mitofajiyi²⁰ ve mitokondriyal fisyonları²¹

destekleyerek mitokondriyal homeostazın korunmasına katkıda bulunmaktadır.

Proteotoksik sinyaller

Organizmalar mitokondriyal ağ içindeki işlev bozukluğunu tanımak ve çözmek için birden fazla mekanizma geliştirmiştir. Bu mekanizmalar onarılabilen organelleri kurtaran ve onarılmayacak organelleri ortadan kaldıran ve sonuçta daha sağlıklı bir mitokondriyal ağ oluşturan bir yanıtla sonuçlanmaktadır. Hasarlı mitokondrilerin tanınması ve seçici olarak yıkılması mitofajiyile gerçekleşir. Bu durumda PINK1 proteini otofosforilasyona uğrar ve aktive olur. Bu da mitokondriyal dış zar proteinlerinin ubiquitinasyonuna neden olan Parkin proteinini hasarlı mitokondri üzerinde stabilize eder. Ubikitinlenmiş mitokondri daha sonra otofagozomlar tarafından yutulur ve parçalanacakları lizozomlara taşınır.¹⁷ Mitokondriyal disfonksiyonda aktive olan kinaz GCN2, translasyon başlatma faktörü eIF2α'yı fosforile ederek mitokondriyal disfonksiyon sırasında translasyonun azalmasına neden olur. Böylece mitokondri içinde daha fazla protein birikmesi engellenir.²² Mitokondriyal hasara karşı verilen bir diğer cevap UPRam (UPR activated by protein mistargeting)'dir. Sitozolda yanlış lokalize olmuş proteinlerin birikmesi UPRam'yi aktive eder. Bu yol toksik proteinlerin birikmesini sınırlamak için proteozom aktivitesini uyarır.²³ Başlıca ve en çok çalışılan mitokondriyal stres yanıtı, mitokondriyal katlanmamış protein yanıtıdır (mitochondrial-unfolded protein response, UPRmt).²⁴ UPRmt ilk olarak memeli hücrelerinde esas olarak proteazlar ve şaperonların aracılık ettiği bir stres tepkisi olarak tanımlanmıştır²⁵; ancak, UPRmt sinyali çoğunlukla *C. elegans*'ta karakterize edilmiştir. UPRmt sinyali *C. elegans*'ta ATFS1 (Activating Transcription Factor Associated With Stress 1) tarafından düzenlenirken, memelilerdeki ortoloğu CHOP (The C/EBP Homologous Protein), ATF4 ve ATF5 (Activating Transcription Factor 4 ve 5)'tir. Oksidatif fosforilasyonun bozulması, aşırı ROS üretimi ve mitonükleer protein dengesizliği ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi protein transportunun etkili bir şekilde gerçekleşmesini engeller. Bu durum ATFS1'in aktive olmasına neden olur. Çekirdeğe lokalize olan ATFS1, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin geri kazanılması ve etkili bir şekilde protein transportunun gerçekleşmesi için şaperonları ve proteazları uyararak, ROS'u detoksifiye edecek antioksidan bir cevabı aktive ederek mitokondriyal homeostazın geri kazanılmasını sağlar.²⁶

Amino asit eksikliği, aşırı ROS üretimi ve ER stresi gibi faktörler memelilerde UPR aktivasyonuna neden olur. Bu durumda GNC2 gibi kinazlar tarafından fosforile olan eIF2 α protein sentezinin azalmasına ve CHOP, ATF4 ve ATF5'in transkripsiyonunun artmasına neden olur. Memelilerde UPR aktivasyonu için ISR (The integrated stress response)'nin aktive olması gerekir. Bunun için de CHOP, ATF4 ve ATF5'in aktivasyonu gereklidir.²⁷ Memelilerde bu yolla, mitokondriyal homeostazın geri kazanılması sağlanır.

Mitokinler

Mitokinler, mitokondriyal strese yanıt olarak hücreler tarafından salınır. Bunlar hücrelere veya dokulara etki eden peptidler veya sitokinler gibi moleküller olarak tanımlanır. Bu moleküller mitokondriyal stresin hücre dışı iletişim yoluyla da hücrenin otonom olmayan tepkisini uyarabilir. Mitokinlerin varlığı, stresin üretildiği dokudan farklı bir dokuda *C. elegans*'ta UPRmt'nin aktivasyonunu gözlemleyen Dillin ve ark. tarafından önerilmiştir. Kökenine bağlı olarak mitokinler, mitokondriyal türevli peptitler (MDP) ve metabolik sitokinler olarak ayırt edilebilir.²⁸ MDP'ler, mitokondriyal DNA tarafından kodlanan küçük biyoaktif peptidlerdir. Günümüze kadar, hepsinin çeşitli sito- veya metaboloprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilen sekiz MDP tanımlanmıştır. Bunlar altı adet SHLP (six small humanin-like peptides), MOTS-c (mitochondrial ORF of the 12S rRNA-c) ve humanindir.²⁹ Ek olarak, bazı sitokinler de mitokinler olarak kabul edilebilir, çünkü bunlar farklı mitokondriyal olaylarda ekspres edilirler ve metabolizmanın iyileşmesini desteklerler. Bunlar arasında, en çok çalışılanlar, ekspresyonu farklı mitokondriyal hastalıklarda amplifiye olduğu bulunan fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ve büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)'tir. Bu sitokinler özellikle glukoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi ile ilişkilidirler.³⁰

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uzun yıllar boyunca mitokondri, yalnızca hücrenel enerji için gerekli olan yarı otonom organeller olarak görülmüştür. Bu görüş, mitokondrinin hücreye tamamen entegre olduğu ve mitokondriyal streslerin, nükleer gen ekspresyonunu değiştiren sitozolik sinyal yollarını hızla aktive ettiği kavramıyla büyük ölçüde değişmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, hafif mitokondriyal strese verilen koordineli yanıt, hücreyi sonraki bozulmalara karşı daha az duyarlı hale getirmiştir. Mitohormesis

olarak adlandırılan bu yanıt, birçok model organizmada incelenmiştir.

Mitokondriyal araştırmalar temel olarak oksidatif fosforilasyon ile metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiye ve ayrıca oksidatif fosforilasyonun temel yapısal ilkelerine odaklanmıştır. Mitokondriyal disfonksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olan diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik hastalıklar yaygın hale gelmiştir ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu metabolik hastalıkların artan prevalansı, dünyada yıllık tıbbi maliyetleri arttırmaktadır. UPRmt ve UPRam ve diğer mitokondriyal stres-tepki yolları sırasında işleyen mekanizmalar, patolojinin seyrini belirlemede önemli oyuncular olabilirler. Bu nedenle hastalık semptomlarını iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler için potansiyel hedefler olarak düşünülebilirler. Temel ve klinik alanlarda mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve proteostazı hedefleyen kimyasal ve farmakolojik ajanlar geliştirilmeli ve bu konuda yapılan araştırmalar arttırılmalıdır.

Derlemede kullanılan bütün şekiller **biorender.com** ile oluşturulmuştur.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: EŞ

Makale yazımı: EŞ, AA

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: EŞ, AA

Danışman: AA

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Destek

Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bárcena C, Mayoral P, Quirós PM. Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018; 340: 35-77. DOI:10.1016/bs.ircmb.2018.05.002.
2. Tapia PC. Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "Mitohormesis" for health and vitality. *Med Hypotheses.* 2006; 66(4): 832-843. DOI:10.1016/j.mehy.2005.09.009.
3. Yun J, Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metab.* 2014; 19(5): 757-766. DOI:10.1016/j.cmet.2014.01.011.
4. Quirós PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nat Rev Mol*

- Cell Biol. 2016; 17(4): 213-226. DOI:10.1038/nrm.2016.23.
5. Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23(9): 459-466. DOI:10.1016/j.tem.2012.06.006.
 6. Arnould T, Michel S, Renard P. Mitochondria Retrograde Signaling and the UPR mt: Where Are We in Mammals?. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(8): 18224-18251. Published 2015 Aug 6. DOI:10.3390/ijms160818224.
 7. Guha M, Avadhani NG. Mitochondrial retrograde signaling at the crossroads of tumor bioenergetics, genetics and epigenetics. *Mitochondrion.* 2013; 13(6): 577-591. DOI:10.1016/j.mito.2013.08.007.
 8. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose Response.* 2014; 12(2): 288-341. Published 2014 Jan 31. DOI:10.2203/dose-response.13-035.Ristow.
 9. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11(3): 298-300. DOI:10.1093/geronj/11.3.298.
 10. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(1): 1-13. DOI:10.1042/BJ20081386.
 11. Powers SK, Hogan MC. Exercise and oxidative stress. *J Physiol.* 2016; 594(18): 5079-5080. DOI:10.1113/JP272255.
 12. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab.* 2007; 6(4): 280-293. DOI:10.1016/j.cmet.2007.08.011.
 13. Yang W, Hekimi S. A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biol.* 2010; 8(12): e1000556. Published 2010 Dec 7. DOI:10.1371/journal.pbio.1000556.
 14. Zarse K, Schmeisser S, Groth M, et al. Impaired insulin/IGF1 signaling extends life span by promoting mitochondrial L-proline catabolism to induce a transient ROS signal. *Cell Metab.* 2012; 15(4): 451-465. DOI:10.1016/j.cmet.2012.02.013.
 15. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose Response.* 2014; 12(2): 288-341. Published 2014 Jan 31. DOI:10.2203/dose-response.13-035.
 16. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(5): 1066-1077. DOI:10.1016/j.bbadis.2016.11.010.
 17. Palmeira CM, Teodoro JS, Amorim JA, Steegborn C, Sinclair DA, Rolo AP. Mitohormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins. *Free Radic Biol Med.* 2019; 141: 483-491. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.017.
 18. Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(9): 566-578. DOI:10.1038/nrm3412.
 19. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(2): 121-135. DOI:10.1038/nrm.2017.95.
 20. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science.* 2011; 331(6016): 456-461. DOI:10.1126/science.1196371.
 21. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, et al. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science.* 2016; 351(6270): 275-281. DOI:10.1126/science.aab4138.
 22. Baker BM, Nargund AM, Sun T, Haynes CM. Protective coupling of mitochondrial function and protein synthesis via the eIF2 α kinase GCN-2. *PLoS Genet.* 2012; 8(6): e1002760. DOI:10.1371/journal.pgen.1002760.
 23. Wrobel L, Topf U, Bragoszewski P, et al. Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol. *Nature.* 2015; 524(7566): 485-488. DOI:10.1038/nature14951.
 24. Melber A, Haynes CM. UPRmt regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res.* 2018; 28(3): 281-295. DOI:10.1038/cr.2018.16.
 25. Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J.* 2002; 21(17): 4411-4419. DOI:10.1093/emboj/cdf445.
 26. Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(2): 109-120. DOI:10.1038/nrm.2017.110.
 27. Tran HC, Van Aken O. Mitochondrial unfolded protein-related responses across kingdoms: similar problems, different regulators. *Mitochondrion.* 2020; 53: 166-177. DOI:10.1016/j.mito.2020.05.009.
 28. Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell.* 2011; 144(1): 79-91. DOI:10.1016/j.cell.2010.12.016.
 29. Merry TL, Chan A, Woodhead JST, et al. Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319(4): E659-E666. DOI:10.1152/ajpendo.00249.2020.
 30. Klaus S, Igual Gil C, Ost M. Regulation of diurnal energy balance by mitokines. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78(7): 3369-3384. DOI:10.1007/s00018-020-03748-9.

To Cite: Sahin E, Alver A. Mitohormesis and regulatory mechanisms. *Farabi Med* 2022; 1(1): 21-26.