



DERLEME MAKALESİ
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2024, 11 (3): 487-493

Nörodejeneratif Hastalıklarda Yeni Bir Yaklaşım: Mitokondri Hedefli Tedavi

A New Approach to Neurodegenerative Diseases: Mitochondria-Targeted Treatment

Kübra Çelik¹, Dilek Taşkiran²

Haliç Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstanbul, Türkiye¹
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye²

E-mail:kubracelik@halic.edu.tr, dilek.taskiran@ege.edu.tr
ORCID: 0000-0002-0161-6179
ORCID: 0000-0002-4505-0939

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Kübra ÇELİK
Gönderim Tarihi / Received: 11.04.2023
Kabul Tarihi / Accepted: 12.08.2024
DOI: 10.34087/cbusbed.1281151

Öz

Mitokondri hücrenin enerji metabolizmasında, oksidatif fosforilasyonda ve hücre ölümünde rol alan temel organeli olup pek çok hastalıkta olduğu gibi nörodejeneratif hastalıkların da patogeneze katkı sağlar. Günümüzde çoğu nörodejeneratif hastalığın etiopatogenezinde reaktif oksijen ve nitrojen türlerine bağlı oksidatif hasar sorumlu tutulmakla birlikte antioksidan tedaviler bu hasarın önlenmesi ve iyileştirilmesi konusunda yeterli olmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda mitokondriyi direkt olarak hedefleyen ve içerisinde biriken farklı farmakolojik ajanlar geliştirilmiş olup birçok nörodejenerasyon hayvan modelinde iyileştirici etkileri görülmüştür. Aynı zamanda bu ajanlardan bazılarının insan klinik çalışmalarında güvenilir ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu derlemede, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda mitokondri disfonksiyonu ve bu hastalıkların tedavisinde etkili olacağı düşünülen mitokondri hedefli tedavi ile ilgili güncel bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Mitokondri, mitokondri hedefli tedavi, nörodejeneratif hastalıklar

Abstract

Mitochondria are the main organelles involved in the energy metabolism of the cell, oxidative phosphorylation, and cell death, and contribute to the pathogenesis of many diseases and neurodegenerative diseases. Although oxidative damage due to reactive oxygen and nitrogen species is blamed in the etiopathogenesis of several neurodegenerative diseases, antioxidant treatments are insufficient to prevent and cure this damage. Therefore, in recent years, various pharmacological agents that directly target and accumulate in the mitochondria have been developed, and their healing effects have been observed in many neurodegeneration animal models. Also, some of these agents have been found reliable and effective in human clinical trials. In this review, current knowledge about mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's and Parkinson's diseases and mitochondria-targeted therapy, which is thought to be efficient in the treatment of these diseases, are discussed.

Keywords: Mitochondria, neurodegenerative diseases, mitochondria-targeted therapy

1.Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, nöronların beynin çeşitli bölgelerinde hasara uğradığı ve giderek azaldığı sinir sistemi hastalıklarının büyük bir grubunu oluşturur [1]. Mitokondrinin hücrenin enerji kaynağı olmasından dolayı nöronun sağ kalımında önemli bir rolü bulunmaktadır. Dolayısıyla mitokondri disfonksiyonunun pek çok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde yer almasından dolayı son yıllarda mitokondri hedefleyen pek çok kimyasal ajan ve yöntem geliştirilmiştir.

Mitokondri hedefleyen tedavilerden birkaçı elektron transport zincirinde redoks homeostazını değiştirip antioksidan kapasiteyi artırmaya çalışır [2]. Diğer yandan mitofajiyi ve apoptozu önlemeye çalışan yöntemlerle birlikte mitokondrinin elektrokimyasal gradyanından faydalanarak mitokondride yüksek miktarda biriken kimyasallar üretilmiştir [3,4]. Bununla birlikte antioksidan içerikli nano-taşıyıcı partiküller ve mitokondri dinamiklerini değiştirmeyi hedefleyen elektrofizyolojik problemler de son yıllarda dikkat çekmektedir [5].

Bu derlemenin amacı mitokondrinin yapısı, dinamikleri ve ATP üretimi, hücre içi iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi, oksidatif fosforilasyon ve apoptoz gibi temel fonksiyonlarını tanıtarak nörodejenerasyonda nasıl bir mekanizmaya sahip olduğunu tartışmaktır. Aynı zamanda sağlıklı bir nöron için sağlıklı bir mitokondri amacı taşıyan mitokondri hedefli tedaviler ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar hakkında bilgi vermektir.

2.Mitokondri

Mitokondri, tüm ökaryotlarda bulunan, kendini yenileyebilen, kendi ribozom, DNA (mtDNA) ve RNA moleküllerini koruyabilen, otonom protein sentezi yapabilen çift lipit membranlı organeldir [6]. Endosimbioz teorisine göre mitokondri, ökaryot hücrenin alfa-proteobacteria'yı fagositoz ile içine almasıyla evrimleşmiştir. Daha sonrasında mtDNA, mutasyona uğrayarak sitoplazmik mutasyonlara yol açmış ve bu durumun ciddi sonuçlar doğurduğu ortaya konmuştur. Sadece anneden kalıtımla geçen mtDNA'nın pek çok önemli proteini kodladığı ve bir kısmının hücre çekirdeğine transfer olarak nükleer DNA'da değişiklikler yarattığı bildirilmiştir [7,8].

Mitokondrinin yapısı elektron mikroskobu ile incelendiğinde iç ve dış membran ve intermembran aralığı, matriksi ve kristalleri tanımlanmıştır [9]. İçerik olarak ise mitokondri, proteinler, lipitler, nükleik asitler, enzim komponentleri, substrat ve ko-faktör gibi küçük moleküllerden oluşur. Özellikle iç ve dış membranda lipit ve protein miktarı oldukça fazladır. Dış membran çoğu moleküle karşı geçirgenken iç membran oldukça geçirmez bir yapıya sahiptir [10]. Bu nedenle pek çok iyon aktif

taşıma ile matrikse girer ve biyogenez için bu transport sistemi önem taşımaktadır [11].

Mitokondrinin şekli, boyutu ve hücre içine dağılımı hücrenin türüne göre değişmektedir. Bölünmekte ve farklılaşmakta olan hücrelerde mitokondrinin dağılımını ve yerini mikrotübüller aracılığıyla hücre iskeleti belirler Aynı zamanda mitokondrinin bu değişken yapısının hücrede pek çok fizyolojik değişime neden olduğu belirtilmiştir [12].

3.Mitokondrinin Temel Fonksiyonları

Mitokondri hücrede birçok fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında ATP üretimi, hücre içi iyon konsantrasyonlarının düzenlenmesi, oksidan ve antioksidan homeostazının düzenlenmesi, hücresel sinyal yollarının düzenlenmesi, demir-sülfür biyogenezi, Ca²⁺ homeostazi, nitrojen ve aminoasit metabolizması, glukogenez, termogenez, üre döngüsü, otofaji ve apoptozun düzenlenmesi sayılabilir [10-13]. Bunun yanı sıra, mitokondrinin hücre içinde fizyon ve füzyon dinamikleri vardır. Bu dinamikler hücre homeostazının sağlanması ve mtDNA'nın korunup aktarılmasında büyük önem taşır [14]. Mitokondrinin bir diğer ayırt edici özelliği, maternal mirasla aktarılan enerji üretimi için gerekli temel polipeptidleri ve proteinleri sentezleyen DNA'ya sahip olmasıdır. Bu nedenle reaktif oksijen türlerinin ilk hedefidir ve mutasyonları canlıda pek çok bozukluğa neden olur [15].

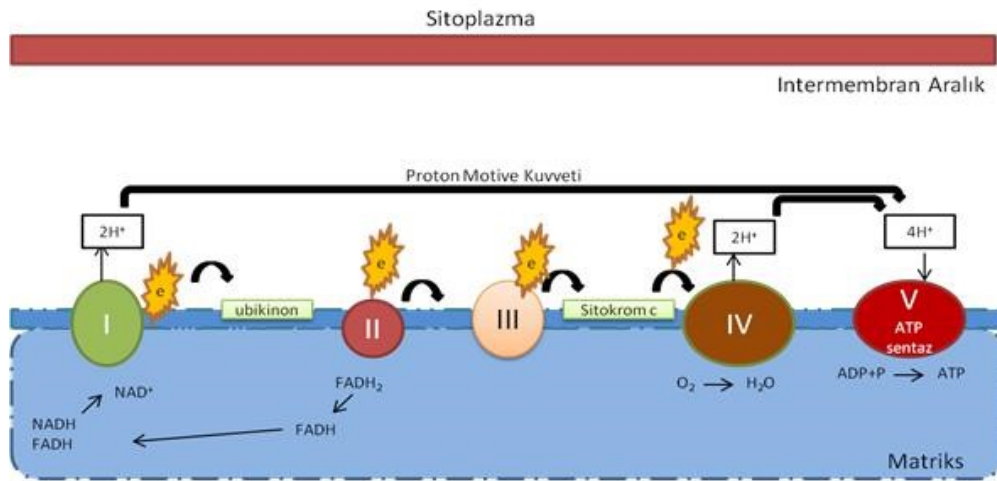
Mitokondrinin en önemli fonksiyonlarından birisi, Krebs tarafından 1937'de bulunan sitrik asit döngüsüdür. Mitokondri matriksinde gerçekleşen bu döngü hücrenin enerji metabolizmasını sağlayabilmesi için temel aktivitedir. Vücudun ihtiyaç duyduğu ATP ve oksijenin 2/3'ü bu döngüden elde edilir. Aynı zamanda glukogenez, transaminasyon, deaminasyon ve lipogenezde de önemli rol oynar. Glikoliz sonucunda başlayan bu döngüde NADH₂ ve FADH₂ elektron transport zincirine taşınır ve bu süreç oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminde rol oynar. Bunun sonucunda 3 NADH₂ ve 1 FADH₂ elektron transport zincirine (ETZ) girerek 10 ATP üretirken süksinat oluşum aşamasında da 1 ATP üretilir. Oksijen Krebs döngüsünün bir parçası değildir fakat ETZ'de ATP üretimi ve döngünün devamı için gereklidir [16].

4.Oksidatif Fosforilasyon ve Elektron Transport Zinciri

ETZ, mitokondri iç membranında yer alır ve içerisinde demir, sülfür, koenzim Q, sitkoromlar ve bakır iyonları gibi pek çok elektron taşıyıcısı barındırır. Bu zincir üzerinde 5 farklı kompleks yer alır (Şekil 1). Karbonhidrat, yağ asitleri ve proteinler yıkımı sonucunda oluşan FADH ve NADH ETZ'ye kompleks I'den giriş yapar ve elektronlar ubikinona aktarılır ve sonrasında intermembran aralığına proton geçişi olur. Matriks (-) intermembran aralık (+)

yüklü hale gelir. Ubikinon ubikinole indirgenerek kompleks III'e difüze olur. Ubikinolden geçen elektronlar sitokrom c'ye aktarılır ve bu sırada tekrar intermembran aralığına proton geçişi gerçekleşir. Elektronlar zincirde geçiş yaparken protonların matriksten intermembran aralığına doğru hareket etmesi iç membran boyunca elektrokimyasal bir gradyan oluşmasına neden olur. Proton motive kuvveti olarak adlandırılan bu hareket ile pH ve elektriksel gradyan oluşturur [13-17]. Bu gradyanın oluşması mitokondri kaynaklı pek çok hastalıkta mitokondrinin hedeflenmesi adına büyük bir terapötik önem taşımaktadır. Kompleks IV'te elektronlar moleküler oksijene taşınır ve suya indirgenir. Bu sırada süperoksit anyonlar (O_2^-) gibi

serbest radikaller yan ürün olarak ortaya çıkabilir ve hücreye zarar verebilir [18]. Elektronların zincirde taşınarak oksijene taşınması sonucu doğrudan ATP üretimi gerçekleşmez. Kemiozmotik hipoteze göre, protonlar spesifik kanallardan (ATP sentaz F_0) matrikse geri döner. Serbestleşen enerjiyle de kompleks V'teki ATP sentaz ADP'den ATP sentezini gerçekleştirir. Bu reaksiyonda 1 mol ATP sentezi için $4 H^+$ 'in geri dönmesi gerekmektedir. Bu işlem oksidatif fosforilasyon olarak tanımlanır. ETZ'nin ve ATP üretiminin birbirini etkileyerek düzenli ve hızlı çalışması tüm vücudun enerji ihtiyacını karşılamak açısından büyük önem taşır [17].



Şekil 1: Elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon

5. Nörodejeneratif Hastalıklarda Mitokondri Disfonksiyonu

Nörodejeneratif hastalıklar başta nöron yapısının bozulması veya nöron kaybının görülmesi ile karakterize olup moleküler olarak birçok ortak özellik barındırır [19]. Mitokondri disfonksiyonu nörodejeneratif hastalıklarda görülen temel nedenlerden biridir. Santral sinir sistemi en fazla enerjiye ihtiyaç duyan sistemlerden biri olduğundan mitokondrinin fonksiyonlarını düzgün yerine getirmesi çok önemlidir. Enerji üretimi sırasında tekli (singlet) oksijen, süperoksit anyonları, hidroperoksit gibi başlıca reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan sistemin baskılanması sonucu lipid, protein ve başta mtDNA olmak üzere hücre DNA'ya da zarar vermeye başlar [20]. Bunun yanı sıra Krebs döngüsü enzimleri, Krebs'e bağlı olmayan enzimler, dış membran proteinleri de süperoksit oluşturabilmektedir. Nitrik oksit ile etkileşime giren süperoksitler ise reaktif nitrojen türlerinin oluşmasına neden olur [21]. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşturduğu oksidatif stres denen bu durum, hücre içi sinyal yollarını

önemli derecede etkileyerek hücrenin otofaji veya apoptoz geçirmesine neden olabilir [17].

ETZ'de birbirine bağlantılı gerçekleşen bu süreç sonrasında ortaya çıkan reaktif oksijen türleri başta mitokondri membranını ve sonrasında hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine zarar vererek lipid peroksidasyonuna sebep olur. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünler nörodejenerasyonda etkili olan en önemli faktörlerden biridir. Bu ürünler, öncelikle mtDNA'ya sonrasında nükleer DNA'ya zarar vererek gen mutasyonlarına sebep olmaktadır [22, 23].

Oksidatif stresin öncelikle mtDNA'yı hedef alması, ETZ için gerekli proteinlerin kodlanmasında hatalar oluşmasına ve sonuç olarak mitokondriyal disfonksiyona neden olur [24]. Dolayısıyla hücrenin apoptoza uğramasıyla beraber nöron kaybı sonucu nörodejenerasyon oluşur. Buna karşılık mitokondri antioksidan savunma sistemleri ile redoks homeostazını sağlamaya çalışır. Antioksidan sistemlerin etkin olmadığı durumlarda serbest

radikaller lipid, protein ve mtDNA yapılarını bozarak oksidatif strese neden olur [25]. Bu nedenle mitokondri hedefli tedavide antioksidan sistemin aktivasyonunu artırmak uygulanmakta olan tedavi yöntemlerinin başında gelir. Mitokondrinin füzyon ve füzyon dinamiklerinin dengesizliği nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde görülen diğer bir durumdur. Füzyon yani mitoz sırasında ayrılırken Drp1 ve Fis1 gibi proteinler rol oynar ve bu proteinlerin translokasyonları nörodejenerasyon dahil pek çok hastalığın patofizyolojisinde yer alır. Yine benzer olarak, füzyonda etkin proteinler olan Mfn1, Mfn2 ve OPA1 proteinlerindeki anomallikler de nörodejenerasyona sebep olabilmektedir [6, 26]. Hasarlı füzyon ve füzyon dinamiklerinin mtDNA'yı bozarak birikmesine ve lipid membran yapısını bozarak mitokondri disfonksiyonuna yol açmaktadır. Özellikle nöron gibi aşırı polarize olan hücreler mitokondrinin dinamiklerindeki bozulmalara daha çok duyarlıdır [6]. Bu nedenle mitokondri dinamikleri mitokondri hedefli tedavide alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Mitokondri hasarının görüldüğü en temel nörodejeneratif hastalıklar, Parkinson hastalığı, Alzheimer ve demans hastalıkları, Prion hastalığı, Huntington hastalığı, motor nöron hastalıkları, spinoserebellar ataksi ve spinal müsküler atrofidir.

Parkinson hastalığı mitokondri disfonksiyonun en sık görüldüğü nörodejeneratif hastalıklardan bir tanesidir. Başta substantia nigra olmak üzere birçok beyin bölgesinde dopaminerjik nöronların hasarının görüldüğü Parkinson hastalığında, bu nöronların reaktif oksijen türlerine daha duyarlı olduğu ve mitokondriyal kompleks I aktivitesinde düşüş olduğu görülmektedir. Dolayısıyla ETZ fonksiyonu bozulur, mitokondriyal membran geçirgenliği değişir ve nitrik oksit sentazın artmasıyla hücrede dejenerasyon oluşmaya başlar [27].

Alzheimer hastalığında görülen amyloid β ve tau birikimlerinin oluşmasından önce ilk olarak mitokondri disfonksiyonunun görüldüğü belirtilmiştir. Alzheimer hastalığında amyloid β peptidlerinin oluşumunun, ETZ'nin özellikle IV. kompleksindeki disfonksiyonun enerji üretimini bozması ve mitokondriyal kalsiyumun artmasına bağlı olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Alzheimer'da görülen nöropatolojiler belirmeden önce glukoz metabolizmasının bozulduğu ve artmış reaktif oksijen türleri görülmektedir. Bu nedenle Alzheimer'ın erken tedavisinde mitokondrinin hedeflenmesi büyük önem taşımaktadır [28].

Huntington hastalığında ise mitokondriyal kompleks II'de aktivasyonun düşmesiyle Krebs döngüsünün ve dolayısıyla enerji metabolizmasının etkilendiği bildirilmiştir. Tüm diğer nörodejeneratif hastalıklarda ortak olarak oksidatif stresin artmasıyla Ca^{+2} homeostazının sağlanamaması Huntington'da görülen temel faktörlerden biridir. Sonuç olarak Ca^{+2} toksisitesinin artmasıyla sitokrom

c ve diğer faktörler kaspaza bağlı veya bağlı olmayan apoptotik sinyal yollarını etkiler ve DNA'nın parçalanmasına neden olur [29]. Benzer olarak amyotrofik lateral sklerozda (ALS) ise SOD1^{G93A} mutasyonu sitoplazmik ve mitokondriyal Ca^{+2} düzeylerinin artmasına ve nöronal apoptoza sebep olur [30]. Tau proteinlerinin hiperfosforile olmasıyla ortaya çıkan Pick hastalığı, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon ve argirofilik tahıl hastalığı gibi taupatilerde mitofajinin baskılanması sonucu intraselüler kalsiyum dengesi bozulur, oksidatif stresin artmasıyla sinaptik ve nöronal kayıplar görülür [31-34].

Nörodejeneratif hastalıklar dışında normal yaşlanma sürecinde de mitokondri disfonksiyonu görülebilir. Oksidatif stres, nükleer DNA mutasyonları, membran geçirgenliğinin değişmesi ve antioksidan sistemin baskılanması yaşlanma ve nörodejenerasyon sürecinin parçalarıdır. Bununla beraber mtDNA hasarı da nörodejeneratif hastalıklarda sıklıkla görülürken normal yaşlanmada daha az görülür. Reaktif oksijen türlerinin mtDNA hasarı yaratarak ETZ için gerekli proteinlere zarar vermesi, hücrede reaktif oksijen türlerini daha çok artırır. Bu siklusun aktivasyonunun yaşla beraber kademeli olarak artması sonucu canlı için yaşlanma ve nörodejenerasyon kaçınılmazdır [35].

6. Mitokondri Hedefli Tedavi

Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların etiyopatogenezinde mitokondri disfonksiyonun saptanması ile bu hastalıkların tedavisinde ve/veya sürecin yavaşlatılmasında mitokondri hedefli tedavileri gündeme getirmiştir. Tedavi amaçlı geliştirilen ajanlar özelliklerine ve işlevlerine göre genel olarak 4 gruba ayrılarak incelenebilir:

- 1) Antioksidanlar (mitokondriyal reaktif oksijen ürünlerin oluşumunu azaltırlar),
- 2) Oksidatif fosforilasyon ve solunum zincirinde etkili eşleşme bozucuları (mitokondriyal membran potansiyelini ve ATP sentezini azaltırlar),
- 3) Zehirler (apoptozu uyararak hücre ölümüne neden olan mitotoksik ve sitotoksik ajanlar),
- 4) Problar ve sensörler (hücrede ve mitokondride oluşan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerini saptarlar).

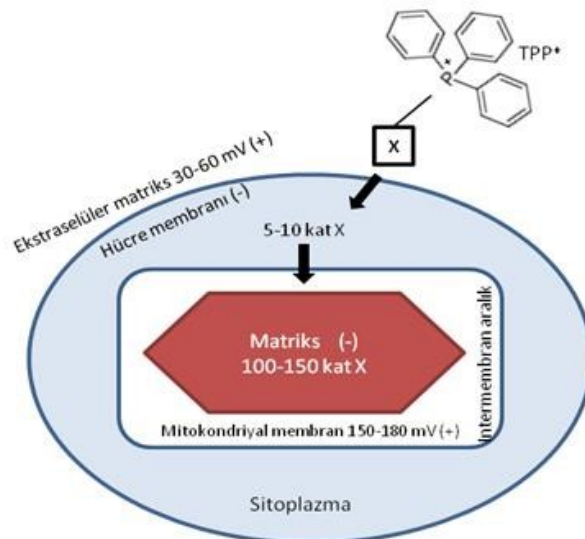
Mitokondri hedefli tedavide denenmekte olan ajanlar yapıları ve özellikleri nedeniyle bu gruplardan birine dahil olmakla birlikte redoks durumunu değiştirmek, ETZ aktivitesini değiştirmek ve ATP sentezini etkilemek gibi bazen birden fazla etki gösterebilirler. Bunun nedeni mitokondride gerçekleşen birçok sürecin birbirleriyle karmaşık bağlantılar kurmasıdır. Örneğin, oksidatif fosforilasyonu ve solunum zincirini bozan bir ajan mitokondride reaktif oksijen üretimini yavaşlatabilir. Yüksek dozlarda uygulanan bir antioksidan molekül pro-oksidan etki göstererek ETZ'yi inhibe edebilir [2].

Mitokondriyi hedefleyen ilk tedavi yöntemlerinden birisi mitokondrinin redoks homeostazını sağlaması için antioksidan sistemin aktivasyonunu artırmaktır. Özellikle bu konuda yapılan çalışmalarda vitamin E'nin dopaminerjik nöronlardaki oksidatif stresi düşürdüğü gösterilmiştir [36]. Yine bir ETZ bileşeni olan koenzim Q'nun membran potansiyelini değiştirdiği, reaktif oksijen salınımını ve Parkinson semptomlarını azalttığı görülmüştür [37]. Fakat bu yöntemler mitokondriyi direkt hedeflemeyen ve tüm vücuda dağılan antioksidan terapilerdir. Bununla beraber, Szeto ve arkadaşları, hücre membranından rahatlıkla geçebilen ve mitokondri içerisinde 1000-1500 kat birikme özelliği olan mitokondri hedefli peptidleri (Szeto-Schiller peptidleri/ SS-peptideri) üretmişlerdir. Bu peptidler tirozin ve dimetiltirozin rezidüleri sayesinde antioksidan özellik gösterirler. Tirozin aminoasidi reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girerek etkinlik göstermeyen tirozil radikallerini oluştururken, dimetiltirozin mitokondrideki oksijen radikallerini nötralize eder, kardiyolipinin oksidasyonunu önleyerek mitokondriyal apoptozu baskılar [2,38]. Benzer olarak direkt reaktif oksijen türlerini hedefleyen XJB peptidleri olarak da bilinen 4-NH₂-TEMPO'ya konjuge gramisidin S siklopeptit antibiyotik parçaları örnek verilebilir. Bu peptidlerin reaktif oksijen türlerini azaltarak oksidatif hasarı düşürdüğü görülmüştür [39].

Mitokondrinin farklı özellikleri üzerinden direkt hedefleyici olarak geliştirilen ajanlardan bir diğeri de mitokondrinin elektrokimyasal gradyanı üzerinden etki göstermektedir. Bu ajanların mekanizmasında biyoaktif bileşenlere (vitamin,

enzim, protein vs.) bağlanan lipofilik trifenilfosfonyum (TPP) bulunur. TPP kationları fosfor atomlarından oluşur ve bu nedenle lipid membrandan rahatlıkla geçebilir. Hücre membran potansiyeli (30-60 mV) değişir, hücre içi (-), hücre dışı (+) yüklü hale gelir ve TPP hücre içine 5-10 kat birikmeye başlar. ETZ'nin oluşturduğu proton gradyanı mitokondri membran potansiyelini değiştirdiğinden (150-180 mV) intermembran aralık (+), matriksi ise (-) yüklüdür. Dolayısıyla TPP mitokondri matriksinde 100-150 kat birikir. Sonuç olarak, elektrokimyasal gradyan yönünde TPP hücre sitoplazmasından mitokondri matriksine Şekil 2'de gösterildiği gibi çok daha yüksek konsantrasyonda girer [40].

Mitokondrinin çift membran yapısı ve elektrokimyasal gradyanı baz alınarak, ETZ başta olmak üzere mitokondrinin fonksiyonlarını iyileştirici birçok ajan üretilmeye başlanmıştır. Bunların içinde en çok kullanılanlardan biri olan MitoQ TPP'nin koenzim Q₁₀'un ubikinon parçasına bağlanmasıyla oluşturulmuştur [40]. Farelerde ⁵⁶Fe radyasyonu ile indüklenen beyin hasarında MitoQ'nun koruyucu etkileri gözlenmiştir [41]. Skulachev tarafından geliştirilen SK bileşenleri ise TPP'nin plastoquinon'a bağlanması ile oluşturulmuş olup hücrede hidrojen peroksit üretimini azalttığı belirtilmiştir [42]. Benzer olarak mitovitE de TPP'nin vitamin E'nin a-tocopherol parçasına bağlanmasıyla sentezlenmiştir. MitoAposinin, mitoPBN, mitoperoksidaz, mitoSOD, mitoTEMPO ve mitoPARK bu mekanizmayla mitokondriyi hedefleyen diğer TPP bileşenli ajanlardır[43].



Şekil 2: Mitokondri hedefli ilaçların elektrokimyasal gradyan

Polimer temelli nano-taşıyıcı partiküller, ursodeoksikolik asit tedavisi, mitokondri alfa-synuclein hedefleyen polifenol tedavileri, mitofajiyi artırmaya yönelik ve kalsiyum homeostazına yönelik yaklaşımlar ön plana çıkan diğer tedavi yöntemleridir [44].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda mitokondri disfonksiyonu sonrasında anormal oluşan kodlanmayan RNA (ncRNA)'lar nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde dikkat çekmektedir. Bu durum ncRNA aracılığıyla mutant genleri regüle etmek üzere tek hücre düzeyinde transkriptom gibi çeşitli terapötik yaklaşımlar doğurmuştur [45]. Özellikle mikroRNA, antisense RNA ve uzun kodlanmayan RNA'ların mitofaji ve apoptoz sinyali yollarında aktif olması yaşlanma ve nörodejenerasyonda potansiyel hedefler oluşturmuştur [46]. MitomiRs gibi mitokondri kaynaklı birçok ncRNA'nın Huntington hastalığında baskılayıcıların kromatin alımıyla gen transkripsiyonunu düzenlediği [47], Parkinson hastalığında alfa-synuclein üretimini ve kaspaz-3 aktivitesini artırarak apoptozu tetiklediği [48], Alzheimer hastalığında hipokampüste aşırı ekspresyonunda amyloid plak birikimini artırarak kognitif hasara neden olduğu, ALS'de akson ve sinaptik vezikül hasarı ile motor nöron dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [49]. Dolayısıyla ncRNA'ların susturulduğu, baskılandığı, seviyesinin düşürüldüğü veya küçük baskılayıcı moleküllerin ncRNA'nın bağlandığı yerleri bloke ettiği kök hücre temelli çalışmalar nörodejeneratif hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli birer adım oluşturmaktadır [50-52]. Moleküler ve in-vivo çalışmaların yanı sıra insanlarda uygulanan tek mitokondri hedefli ajan mitoQ'dur. MitoQ'nun uzun süreli kullanımında oksidatif stresi azaltarak mtDNA ve nükleer DNA'yı koruduğu görülmüştür [53]. Bu nedenle hastalığın patogeneğini anlamak için hastalığın etiolojisine ve mitokondrideki fonksiyon bozukluğuna bütüncül bir açıyla bakmak gerekmektedir. ETZ disfonksiyonunun hedeflenmesine ek olarak, mitokondriyal dinamiklerin regüle edilmesi ve mtDNA'nın hedeflenmesi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde gelecekte umut vaat eden araştırma konuları arasındadır. [54].

7. Sonuç

Mitokondri disfonksiyonu birçok nörodejeneratif hastalıkta görülen bir bulgudur ve buradan yola çıkarak mitokondri hedefli tedavi son yıllarda giderek daha çok çalışılan bir araştırma konusu haline gelmiştir. Deneysel *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilen iyileştirici etkilerinin yanı sıra insanlarda kullanımında da önemli derecede iyi sonuçlar elde edilmiştir. Mitokondri işlevlerinde önemli rolü olan moleküllerin hedeflenmesi çok yeni bir konu olmakla beraber, gelecekte nörodejenerasyon dahil pek çok hastalığın tedavisine ışık tutmaya adaydır.

8. Referanslar

1. Johnson, J., Mercado-Ayon, E., Mercado-Ayon, Y., Dong, Y. N., Halawani, S., Ngaba, L., Lynch, D. R. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of

neurodegenerative diseases. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2021,702, 108698.

2. Mani, S., Swargiary, G., Ralph, S. J. Targeting the redox imbalance in mitochondria: A novel mode for cancer therapy. *Mitochondrion*, 2022, 62, 50-73.
3. Tang, Y., Wang, L., Qin, J., Lu, Y., Shen, H. M., & Chen, H. B. Targeting mitophagy to promote apoptosis is a potential therapeutic strategy for cancer. *Autophagy*, 2023 19(3), 1031-1033.
4. Li, W., & Xu, X. Advances in mitophagy and mitochondrial apoptosis pathway-related drugs in glioblastoma treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 2023,14, 1211719.
5. Xu, J., Shamul, J. G., Kwizera, E. A., He, X. Recent advancements in mitochondria-targeted nanoparticle drug delivery for cancer therapy. *Nanomaterials*, 2022, 12(5), 743.
6. Johnson, J., Mercado-Ayon, E., Mercado-Ayon, Y., Dong, Y. N., Halawani, S., Ngaba, L., & Lynch, D. R. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2021, 702, 108698.
7. Chandel NS. Mitochondria. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2021, 13(3), a040543.
8. Smith, A. L., Whitehall, J. C., & Greaves, L. C. Mitochondrial DNA mutations in aging and cancer. *Molecular Oncology*, 2022,16(18), 3276-3294.
9. Palade GE. The fine structure of mitochondria. *Anat Rec* 1952, 114(3), 427-451.
10. Protasoni, M., Zeviani, M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions. *International journal of molecular sciences*, 2021,22(2), 586.
11. Taylor, D. F., Bishop, D. J. Transcription factor movement and exercise-induced mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: Current knowledge and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022,23(3), 1517.
12. Shah, M., Chacko, L. A., Joseph, J. P., Ananthanarayanan, V. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021,78, 3969-3986.
13. Monzel, A. S., Enriquez, J. A., Picard, M. Multifaceted mitochondria: moving mitochondrial science beyond function and dysfunction. *Nature metabolism*, 2023,5(4), 546-562.
14. Adebayo, M., Singh, S., Singh, A. P., Dasgupta, S. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2021,35(6), e21620.
15. Quan, Y., Xin, Y., Tian, G., Zhou, J., Liu, X. Mitochondrial ROS-Modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 9423593.
16. Alabduladhem, T. O., Bordoni, B. Physiology, krebs cycle. In *StatPearls*, 2022, StatPearls Publishing.
17. Nolfi-Donagan, D., Braganza, A., Shiva, S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox biology*, 2020,37, 101674.
18. Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., Pérez-Lebeña, E. Superoxide anion chemistry-Its role at the core of the innate immunity. *International journal of molecular sciences*, 2023,24(3), 1841.
19. Rey, F., Ottolenghi, S., Zuccotti, G. V., Samaja, M., Carelli, S. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: Role in disease pathogenesis, strategies for analysis and therapeutic prospects. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(4), 754-758.
20. Park H, Ellis AC. Dietary Antioxidants and Parkinson's Disease. *Antioxidants* 2020; 9(7), 570.
21. Gasmı A, Peana M, Arshad M, et.al. Krebs cycle: activators, inhibitors and their roles in the modulation of carcinogenesis. *Arch Toxicol* 2021; 1-18.
22. Angelova, P.R., Esteras, N., Abramov, A. Y. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of

- neurodegeneration: Finding ways for prevention. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(2), 770-784.
23. Huang, Z., Chen, Y., Zhang, Y. Mitochondrial reactive oxygen species cause major oxidative mitochondrial DNA damages and repair pathways. *Journal of biosciences*, 2020, 45(1), 84.
 24. Boone, C., Lewis, S. C. Bridging lipid metabolism and mitochondrial genome maintenance. *Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(8).
 25. Palma, F. R., Gantner, B. N., Sakiyama, M. J., Kayzuka, C., Shukla, S., Lacchini, R., Bonini, M. G. ROS production by mitochondria: function or dysfunction?. *Oncogene*, 2024 43(5), 295-303.
 26. Grel, H., Woznica, D., Ratajczak, K., Kalwarczyk, E., Anchimowicz, J., Switlik, W., Jakiela, S. Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases: unraveling the role of fusion and fission processes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(17), 13033.
 27. Gao, X. Y., Yang, T., Gu, Y., Sun, X. H. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: from mechanistic insights to therapy. *Frontiers in aging neuroscience*, 2022 14, 885500.
 28. Bhatia, S., Rawal, R., Sharma, P., Singh, T., Singh, M., Singh, V. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: opportunities for drug development. *Current Neuropharmacology*, 2022, 20(4), 675.
 29. Sharma, A., Behl, T., Sharma, L., Aelya, L., Bungau, S. Mitochondrial dysfunction in Huntington's disease: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Current Drug Targets*, 2021, 22(14), 1637-1667.
 30. Xiao Y, Karam C, Yi J, et. al. ROS-related mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of an ALS mouse model during the disease progression. *Pharmacol Res*, 2018, 138, 25-36.
 31. Horan K, The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of tauopathies. *Electronic Theses or Dissertation, Case Western Reserve University*. 2021.
 32. Trease A, George J, Emanuel K et.al. Tau protein preferentially associates with synaptic mitochondria in a mouse model of tauopathy, 2021.
 33. Guha S, Fischer S, Johnson GVW et.al. Tauopathy-associated tau modifications selectively impact neurodegeneration and mitophagy in a novel C. Elegans single-copy transgenic model. *Mol Neurodegeneration* 2020, 15,65.
 34. Esteras N, Abramov AY. Mitochondrial calcium deregulation in the mechanism of beta-amyloid and tau pathology. *Cells*. 2020,9[9], 2135.
 35. Picca, A., Guerra, F., Calvani, R., Coelho-Júnior, H. J., Leeuwenburgh, C., Bucci, C., Marzetti, E. The contribution of mitochondrial DNA alterations to aging, cancer, and neurodegeneration. *Experimental Gerontology*, 2023, 178, 112203.
 36. Song, R., Chen, H., Zhan, R., Han, M., Zhao, L., Shen, X. Vitamin E protects dopaminergic neurons against manganese-induced neurotoxicity through stimulation of CHRM1 and KCNJ4. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2024, 81, 127326.
 37. Park H, W Park CG, Park M, et.al. Intrastriatal administration of coenzyme Q10 enhances neuroprotection in a Parkinson's disease rat model. *Sci Rep* 2020,10(1), 1-12.
 38. Szeto HH. Mitochondria-targeted cytoprotective peptides for ischemia-reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(3), 601-620.
 39. Polyzos A, Holt A, Brown C, et.al Mitochondrial targeting of XJB-5-131 attenuates or improves pathophysiology in HdhQ150 animals with well-developed disease phenotypes. *Hum Mol Genet* 2016, 25(9), 1792-1802.
 40. Xu, J., Du, W., Zhao, Y., Lim, K., Lu, L., Zhang, C., Li, L. Mitochondria targeting drugs for neurodegenerative diseases—Design, mechanism and application. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(6), 2778-2789.
 41. Gan L, Wang Z, Si J, Zhou R, Sun C, Liu Y, Ye Y, Zhang Y, Liu Z, Zhang, H. Protective effect of mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ against iron ion 56Fe radiation-induced brain injury in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018, 341, 1-7.
 42. Skulachev VP. Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J Alzheimer's Dis* 2012, 28[2], 283-289.
 43. Fields, M., Marcuzzi, A., Gonelli, A., Celeghini, C., Maximova, N., Rimondi, E. Mitochondria-targeted antioxidants, an innovative class of antioxidant compounds for neurodegenerative diseases: perspectives and limitations. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(4), 3739.
 44. Almikhlafi, M. A., Karami, M. M., Jana, A., Alqurashi, T. M., Majrashi, M., Alghamdi, B. S., Ashraf, G. M. Mitochondrial medicine: A promising therapeutic option against various neurodegenerative disorders. *Current Neuropharmacology*, 2023, 21(5), 1165.
 45. Wu, Y. Y., Kuo, H. C. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedical Science*, 2020, 27(1), 49.
 46. Tai Y., Chen J., Tao Z., & Ren, J. Non-coding RNAs: new players in mitophagy and neurodegeneration. *Neurochemistry International*, 2022, 152, 105253.
 47. Saikia, B. J., Bhardwaj, J., Paul, S., Sharma, S., Neog, A., Paul, S. R., Binukumar, B. K. Understanding the roles and regulation of mitochondrial microRNAs (MitomiRs) in neurodegenerative diseases: Current status and advances. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2023, 213, 111838.
 48. Kuo, M. C., Liu, S. C. H., Hsu, Y. F., Wu, R. M. The role of noncoding RNAs in Parkinson's disease: biomarkers and associations with pathogenic pathways. *Journal of biomedical science*, 2021, 28(1), 78.
 49. Wu YY., Kuo HC. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedical Science*, 2020, 27, 1-23.
 50. Zhang M., He P., Bian Z. Long noncoding RNAs in neurodegenerative diseases: pathogenesis and potential implications as clinical biomarkers. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14, 685143.
 51. Luo Y., Qiu W., Wu B., Fang F. An overview of mesenchymal stem cell-based therapy mediated by noncoding RNAs in the treatment of neurodegenerative diseases. *Stem cell reviews and reports*, 2021, 1-17.
 52. Saikia, B. J., Bhardwaj, J., Paul, S., Sharma, S., Neog, A., Paul, S. R., Binukumar, B. K. Understanding the roles and regulation of mitochondrial microRNAs (MitomiRs) in neurodegenerative diseases: Current status and advances. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2023, 213, 11183.
 53. Williamson J, Hughes CM, Copley JN, et.al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ, attenuates exercise-induced mitochondrial DNA damage. *Redox Biol* 2020; 36, 101673.
 54. Grünewald A, Kumar KR, Sue CM. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2019; 177,73-93

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayri ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

