

Uus teadusdoktor Akbar Zeb

PARKIN-SÕLTUVA MITOFAAGIA UUED MEHHAANISMID

30. märtsil 2022 kaitses Akbar Zeb neuroteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Parkin-sõltuva mitofaagia uued mehhanismid“ (*The novel mechanisms of Parkin-dependent mitophagy*).

Väitekirja juhendajad olid professor Allen Kaasik Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi farmakoloogia osakonnast, kaasprofessor Vinay Choubey Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi farmakoloogia osakonnast ning kaasprofessor Džamilja Safiulina Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi farmakoloogia osakonnast.

Oponeeris professor Michelangelo Campanella Londoni Ülikooli kuningliku veterinaariakolledži võrdleva biomeditsiiniteaduse osakonnast.

Väitekirja peamine eesmärk oli selgitada, kuidas toimub rakus kahjustatud mitokondrite selektiivne eemaldamine ehk mitofaagia. Mitofaagia on hädavajalik nn vigaste ja vananenud mitokondrite eemaldamiseks ning mitokondrite populatsiooni kvaliteedi parandamiseks rakus. Hästi on teada, et PINK1 (fosfaataasi ja tensiini homoloogi indutseeritud kinaas 1, kodeeritud geeni *PTEN* poolt) PARKINist (E3 ubikitiini ligaas) sõltuv mitofaagia eemaldab oma elutsükli lõppu jõudnud depolariseeritud mitokondrid. Samas ei ole aga sisemembraani depolariseerumine ainsaks mitofaagia eeltinngimuseks.

Vigased mitokondrid võivad säilitada oma membraanipotentsiaali, kuid samas ikkagi toota suures koguses peremeesrakku kahjustavaid vabu radikaale. Seega peab rakk ellujäämiseks omama ka mehhanismi, millega eemaldada mitokondreid, mis on oma membraanipotentsiaali

säilitanud, kuid oma funktsioone kaotamas. Teaduslikus kirjanduses on küll pikalt spekulieritud, et vabade radikaalide üleküllus aktiveerib mitofaagia ja viib vigastest mitokondritest vabanemiseni, kuid selle võimalikku molekulaarset mehhanismi pole siiski näidatud. Käesoleva väitekirja põhifookus oligi seetõttu suunatud mitofaagia regulatsioonile reaktiivsete hapnikuühendite poolt.

Väitekirjas on näidatud, et juba suhteliselt mõõdukas mitokondriaalse superoksiidi ja vesinikperoksiidi ületootmine võib indutseerida KEAP1-st sõltuvat mitofaagiat. KEAP1 (*kelch like ECH associated protein 1* ehk valk, mis on kodeeritud geeni *Keap1* poolt) on üheks peamiseks rakusiseste reaktiivsete hapnikuühendite sensoriks. Oksüdatiivse stressi korral KEAP1 oksüdeerub ja dissotsieerub oma seostumispartneritest, sh ka PGAM5-st (PGAM perekond 5, mitokondriaalne seriini/treoniini proteiini fosfaas), mis blokeerib PGAM5 lagundamise proteosoomide poolt. PGAM5 kuhjumine viib omakorda mitokondrites mitofaagia indutseerimise eest vastutava PINK1 kuhjumiseni. Selle tulemusel liigub mitokondritesse teine mitofaagia seisukohalt ülioluline valk Parkin (parkin RBR (RING-between-RING) E3 ubikitiini proteiini ligaas), mis viib lõppkokkuvõttes liigselt vabu radikaale tootvate mitokondrite eemaldamiseni ning raku mitokondripopulatsiooni kvaliteedi paranemiseni.

Uurimistöõ tulemusel tuvastati uus täiendav lüli mitofaagia käivitamise mehhanismis, näidates, et Parkin interakteerub mitokondrite liikumise eest vastutavate Miro (mitokondriaalne Rho GTPaas) valkudega mitofaagia varajasimas etapis. Transformeeruv valk RhoA, tuntud



ka kui Ras homoloogi perekonnaliige A, on väike GTPaasi valk GTPaaside Rho perekonnas, mida inimestel kodeerib *RHOA* geen. Mitokondrites paiknevad Miro valgud on ilmselt inaktiivse Parkini nn dokkimiskohtadeks, hoides seega Parkinit potentsiaalsete substraatide vahetus läheduses ja hõlbustades seeläbi mitofaagiat.

Väitekirjas on näidatud ka seda, kuidas uute mitokondrite tekke eest vastutava PGC-1 α (peroksüsoomi proliferatsiooni poolt aktiveeritud gammaretseptori (PPARG) kaasaktiveerija 1 alfa) üleekspressioon viib mitokondrite koguarvu suurenemiseni aksonites. See viitab asjaolule, et neuronite aksonaalseks kasvuks on vajalik mitokondriaalne biogenees.

Arvestades PINK1, Parkini ning mitofaagia rolli Parkinsoni tõve patogeneesis, on väitekirjas kirjeldatud mehhanismide teadmisesest abi ka Parkinsoni tõve tekkemehhanismide mõistmisel. Kirjeldatud signaaliradade farmakoloogiline stimuleerimine võimaldab aktiveerida nõrgenenud mitofaagiat ja seeläbi kõrvaldada neuroneid kahjustavaid vigaseid mitokondreid.