

*Teaduspreemia keemia ja molekulaarbioloogia  
alal tööde tsükli „Keemilise sideme energia  
tootmisest ja ülekande regulatsioonist  
mitokondrites patoloogiate korral“ eest*

Tuuli Käämbre



Foto: Birgit Püve

## KEEMILISE SIDEME ENERGIA TOOTMISEST JA ÜLEKANDE REGULATSIOONIST MITOKONDRITES PATOLOOGIATE KORRAL

Nii diabeet kui ka vähk on kogu ühiskonnas väga levinud ning nende ravimiseks kulub üha rohkem mitmesuguseid ressursse. Kõigepealt tuleks selgitada, miks meie rühm üldse niisuguste teemadega tegeleb. Meie uurimisrühm ühendab multidistsiplinaarseid ekspertteadmisi ja tipptasemel meetodikaid. Meie eesmärk on laiendada teadmisi energiametabolismi,<sup>24</sup> biokeemia ja biofüüsika põhi- ja rakendusaspektidest ja integreerida neid rakubioloogias. Arvestades raku keemilise energia tootmist mitokondrites,<sup>25</sup> iseloomustasime soole- ja rinnavähi, samuti soolepolüüpide metaboolseid kinaase ja mitokondri välismembraanil paikneva pingest sõltuva ionkanali läbilaskvust. Kuna kõik tõsised haigused on seotud mitokondriaalse ainevahetusega, uurime mitokondriaalset energiametabolismi nii tervetes kui ka patoloogilistes rakkudes.

Igal aastal diagnoositakse maailmas ligikaudu 12,7 miljonit ja Euroopas 3,2 miljonit vähijuhtu. Ka suremuse näitajad on kurjakuulutavad. Igal aastal sureb pahaloomulisesse kasvajatesse maailmas ligikaudu 7,6 miljonit ning Euroopas 1,7 miljonit inimest – see on enam kui terve Eesti elanikkond. Parem ei ole lugu ka diabeediga. Ainuüksi teist tüüpi diabeedi all kannatab umbes 422 miljonit inimest, mis vastab umbes 8,5%-le üle 18-aastastest täiskasvanutest maailmas. Lisaks insuliinsõltumatu diabeedile uuris meie rühm ka Wolframi sündroomi,<sup>26</sup> mis on samuti üks insuliinsõltumatu diabeedi mudeleist (Eimre jt, 2018).

Nii vähk kui ka diabeet on energiametabolismiga seotud väga komplitseeritud

<sup>24</sup> Kreekakeelsest sõnast μεταβολή (metabolē, 'muutus'), kitsamas mõttes aine- ja energia- vahetus elusorganismides; laiemas mõttes eluks vajalike keemiliste reaktsioonide kompleks organismis. Selle kolm keskset funktsiooni on (i) toidus leiduva energia muutmise rakus kasutatavaks energiaks, (ii) toidus leiduvate ainete teisendamine organismis vajalike ainete ehitusplokkideks, (iii) ainevahetusjääkide ja laguproduktide eemaldamine – toim.

<sup>25</sup> Rakkude n-ö jõujaamad, mis varustavad meie keha energiaga – toim.

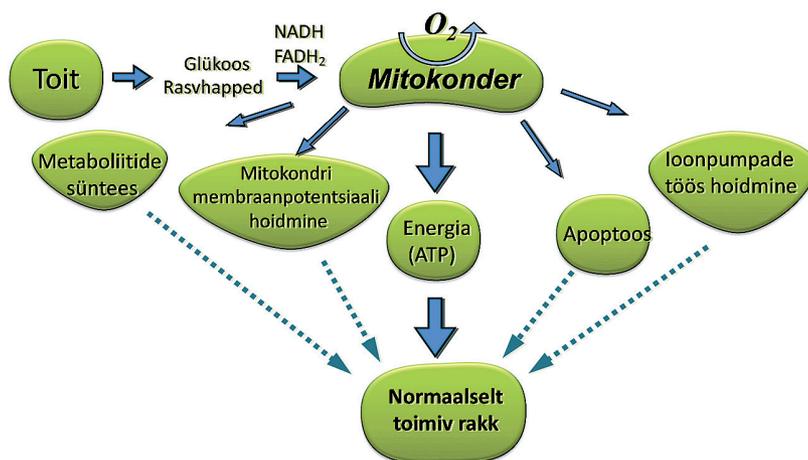
<sup>26</sup> Vt selle haiguse kohta lähemalt Vasar, E., Plaas, M., Philips, M-A., Haring, L. 2021. Kassilõhnast skisofreenia spektrihäireteni (arstiteaduse valdkonna aastapreemia tööde tsükli „Siirdeuuringud neuropsühhiaatrias: geneetiliselt muundatud katseloomadest skisofreeniaspektri häireteni inimestel“ eest). – Eesti Vabariigi preemiad 2021. Eesti teaduste akadeemia, Tallinn, 112–123 – toim.

haigused, mis ründavad paraku üha nooremaid inimesi. Vaatamata sellele, et kasvajate varaseks avastamiseks, uurimiseks ja raviks kulutatakse suurel hulgal ühiskonna raha, ei ole vähk kaugelki võidetud ja isegi mitte märkimisväärselt taltsutatud. Üks selle põhjustest on vähihaiguse komplekssus. Kasvajad on heterogeensed, kiiresti muteeruvad ning metaboolselt paindlikud. See tähendab, et rakud harjuvad kiiresti koos oleva hapnikusisaldusega ja kohandavad vastavalt sellele ka oma energiatootmise mehhanismi (Desbats jt, 2020; Reinsalu jt, 2021).

Teine haiguste kategooria, mis samuti mõjutab väga suure hulga inimeste elukvaliteeti, on metaboolsed haigused, millest levinuim on diabeet. Kuigi Wolframi sündroom on geneetiline haigus, annab selle uurimine uusi teadmisi diabeedi kohta. Metaboolsete patoloogiate puhul, vastupidiselt vähirakkudele, koed kaotavad oma metaboolse paindlikkuse substraatide kasutamisel (Tepp jt, 2022). Probleemi muudab eriti keeruliseks mõlemal juhul mitokondrite ja rakutuuma omavaheline suhtlemine ning selle peegeldused raku energiamajanduses.

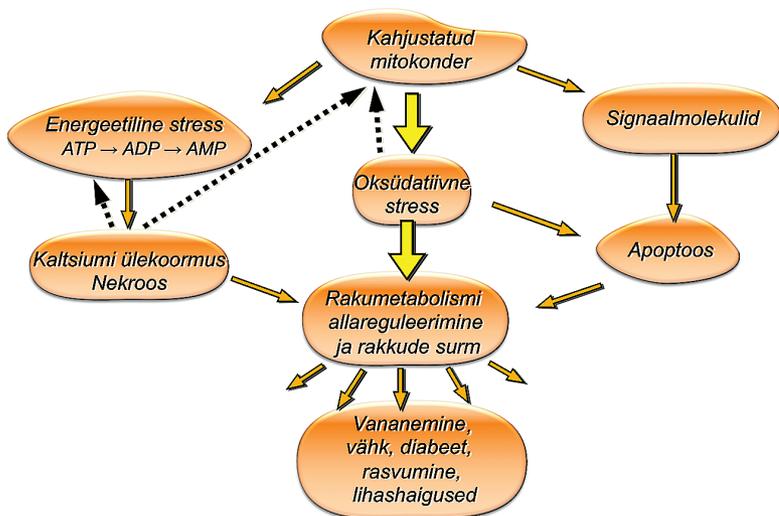
## Vähk ja mitokondrid

Mitokondreid kujutatakse sageli ümarate või piklike rakus paiknevate organelidena, mille ülesanne on raku varustamine energiaga. Mitokondrid on ATP<sup>27</sup> sünteesi peamine koht imetajatel, kuigi väike osa ATP-d sünteesitakse ka tsütoplasmas. Lisaks sellele reguleerivad mitokondrid kasvufaktorite, hapniku ja reaktiivsete hapniku osakeste, ROS-ide hulka, ionide transporti ja rakkude soojatootmist (joonised 1 ja 2).



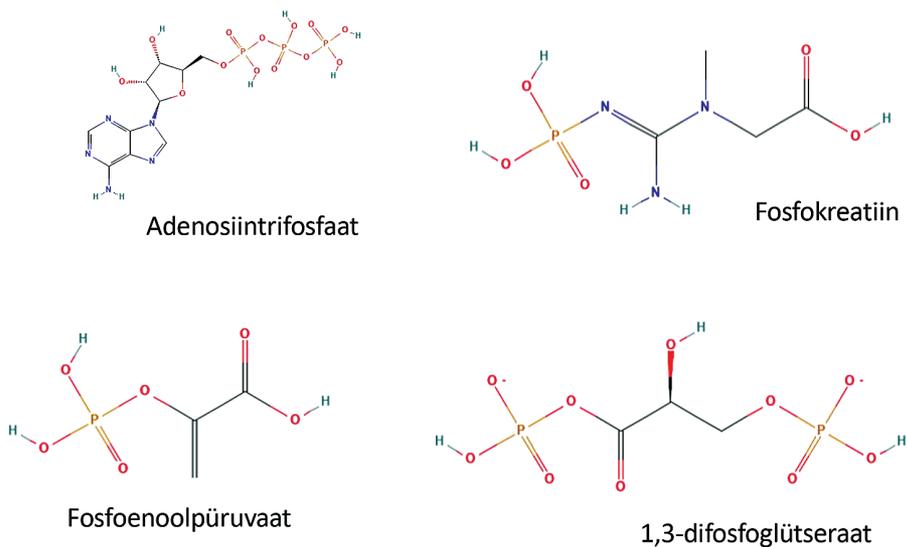
**Joonis 1.** Mitokondri funktsioonid terves rakus.

<sup>27</sup> Adenosiin trifosfaat e adenosiin-5'-trifosfaat e adenosiin-5'-(tetravesinik-trifosfaat), universaalne energia talletaja ja ülekandja elusorganismides, mis osaleb kõigi rakkude metabolismis – toim.



Joonis 2. Mitokondrite roll rakukahjustuse korral.

Sama oluline kui energia tootmine on ka selle kättesaadavaks muutmine rakus kohtades, kus energiat vajatakse. Kõige tuntum energiamahukas ühend on ATP. Teiste kõrge energiasaldusega molekulidena tasub esile tuua adensiindifosfaati (ADP), 1,3-difosfoglütseraati, fosfoenoolpüruvaati ja kreatiinfosfaati (joonis 3).



Joonis 3. Molekulid, mida iseloomustab energiarikas keemiline side.

ATP sünteesiks vajaliku energia saamiseks kasutatakse kolme tüüpi molekule: rasvad, valgud ja süsivesikud. Lipiidid<sup>28</sup> lagunevad rasvhapeteks, valgud aminosahapeteks ja süsivesikud glükoosiks. Milline on parajasti uuritava rakutüübi toidusedel, sõltub paljudest asjaoludest: koe iseloomust, hapnikule ligipääsetavusest ja naaberrakkude energeetilisest seisundist. Eri tüüpi rakud kasutavad ATP-d erinevalt. Just selle põhjal on võimalik aru saada, kas tegu on normaalse või patoloogilise rakuga. Nimelt on rakud erinevalt organiseeritud. Kõige organiseeritumad on südame- ja lihaskud. Teised normaalsed rakud, mis näiteks paiknevad silelihase koostises, on samuti küllaltki hästi organiseeritud. Vähirakk on nende kõrval suhteliselt „rumal“ rakk, mis püüab kontrollimatult paljuneda.

Vähiuuringute vallas on genoomikast ja immunoloogiast teada palju edulugusid. Siiani ei ole aga täpselt aru saadud vähirakkude paindlikkuse mehhanismidest ning seega vähi võimest osavalt ravist mööda hiilida, mida on nähtud paljude tuntud vähiravimite puhul. Ainevahetuse paindlikkus ehk metaboolne plastilisus iseloomustab suuremal või väiksemal määral kõiki kudesid, kuid eriti ilmekalt on see väljendunud kasvajate korral (McGuirk jt, 2020; Abrigo jt, 2019; Palm jt, 2021). Geenide ja rakumetabolismi analüüsid näitavad, et koos eksisteerib kolm kasvaja ainevahetuse tüüpi: glükolüütiline, oksüdatiivne ja hübriidne ehk segatüüp. Tavalised rakud on kas glükolüütilised või oksüdatiivsed (Paudel jt, 2019). Glükolüüs on üks organismi ainevahetusradadest, milles lõhustatakse peamiselt glükoosi. See on küll kiire, aga suhteliselt väikese saagisega protsess. Nii ongi teadlased avastanud, et tegelikult kasutavad vähirakud selle kõrval ka hoopis suurema saagisega energia tootmise viisi ehk oksüdatiivset fosforüülimist (mitokondris toimuv aeroobne protsess). Seegi on üks raku ainevahetusradadest, kuid selles sünteesivad ensüümid ATP-d kahe koensüümi, NADH ja FADH<sub>2</sub>, oksüdeerumise käigus vabanevast energiast. See on oluliselt suurema energia-saagisega protsess.

Kaua arvati, et paljunemiseks tarvitab vähirakk glükolüüsi või ei mängi mitokondrid vähi arengus mingit rolli. Tegelikult see nii ei ole. Rohkem kui 70 aastat tagasi avastas tuntud saksa füsioloog Otto Warburg pahaloomuliste kasvajate metabolismi fundamentaalse tähtsusega omapära, aeroobse glükolüüsi, mille tagajärjel toodetakse raku suures koguses piimhapet e laktaati. Tänapäeval tuntakse seda nähtust avastaja järgi Warburgi efektina. Viimase paarikümne aasta jooksul on see efekt taasavastatud ja väga paljud uurimisrühmad tegelevad uuesti Warburgi efekti mehhanismide selgitamisega.

Oksüdatiivse fosforüülimise osakaal suureneb nii inimese jämesoole- e kolorektaalvähi kui ka rinnavähi eriti pahaloomulistes alatüüpides. Sel puhul võib suurened ka mitokondrite arv raku, nende võime energiat toota ning muutuvad

---

<sup>28</sup> Väga mitmekesise struktuuriga orgaaniliste biomolekulide, enamasti vees mittelahustuvate ühendite rühm. Lipiidimolekul koosneb enamasti alkoholist ja rasvhappejääkidest – toim.

seosed energiatranspordi teedega (Koit jt, 2020). Ka mitokondri välismembraani läbitavuse regulatsioon kasvajakudes erineb vastavast regulatsioonist lihas- või südamerakkudes ning samuti terves soole- ja rinnakoes (Mado jt, 2019; Puurand jt, 2019). Enamgi veel, erinevad kasvajakud ei ole bioenergeetiliselt sarnased. Näiteks nii soole- kui rinnavähil ja ka teistel erinevatel vähipaikmetel on oma bioenergeetilised „sõrmejäljed“, mida võiks igal konkreetsel juhul eraldi uurida. On ka ühiseid jooni. Mõlema vähitüübi puhul kasvab paralleelselt mitokondris toimuva oksüdatiivse fosforüülimise (ATP sünteesi) osakaaluga ka kasvaja agressiivsus ja metastaatilisus e võimekus uusi koldeid – siirdeid ehk metastaase – luua (Koit jt, 2020; Rebane-Klemm jt, 2020; Klepinina jt, 2021). Hea verevarustusega kasvajapaikmetes on rohkem mitokondreid kui normaalses koes. Vähirakud oskavad neid kaaperdada ümbritsevatelt kudedelt, transportides mitokondreid nanotorukeste või väikeste membraanidest moodustunud struktuuride, vesiikulite abil (Dong jt, 2023).

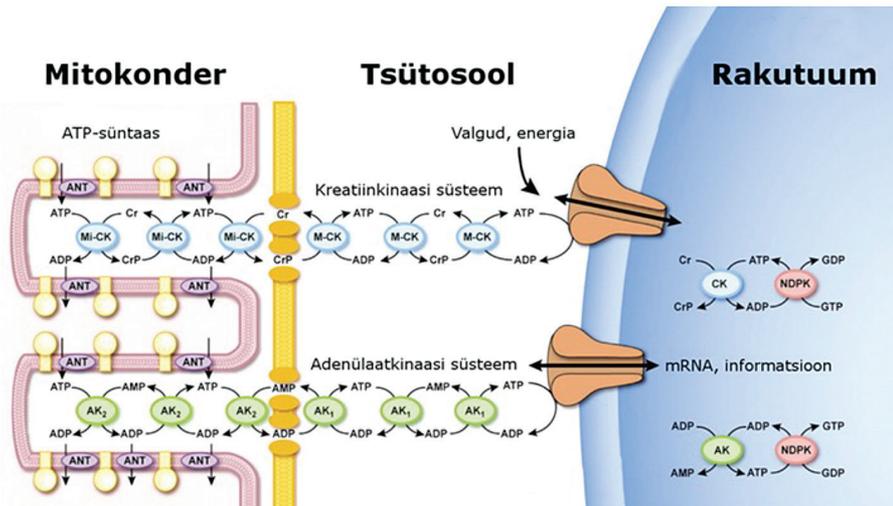
Kui rakkudes tekivad raku ainevahetusega seotud häired, on mitokondrid ja temaga seotud süsteemide regulatsioon sellele ülitundlik. Selliste metaboolsete ümberkorralduste ja kohastumiste mehhanismid ja loogika on endiselt mõistatus. Üks suurtest väljakutsetest nii arstidele kui ka teadlastele on pahaloolumulised kasvajakud ja nende metastaseerumine. Siiani ei ole teada, kuidas ATP tootmine ja kasutamine on seotud raku nende osadega, mis toetavad pahaloolumuliste rakkude kasvu. Nagu eespool mainitud, on üks vähi tunnuseid võime ümber programmeerida energiametabolismi, et toetada pahaloolumuliste rakkude kiiret jagunemist ja metastaatilist aktiivsust ehk uute siirete tekkimist. Vaatamata märkimisväärsetele edusammudele on aga ATP tootmise ja ATP tarbimise dünaamika siiani üsna suures osas lahendamata. Paljudes pahaloolumulistes kasvajakudes on energiametabolism hübriidne, koosnedes nii glükolüüsist kui ka oksüdatiivsest fosforüülimisest (Klepinina jt, 2022). Selline hübriidne fenotüüp<sup>29</sup> võimaldab vähil hästi kohaneda ja metastaseeruda, samuti on see seotud ravi suhtes resistentsete kasvajakudega. ATP tootmise ja ATP tarbimise dünaamika uurimine võimaldab leida uusi ravistrateegiaid ja biomarkereid raskesti ravitavate kasvajakude jaoks.

Rakuenergeetikas on mitokondrid seotud spetsiaalsete fosforiülekande ahelatega, mis toimetavad ATP-d kohtadesse, kus rakk seda vajab (joonis 4).

Nagu juba märgitud, on see aine, tehnilise nimetusega adenosinotriifosfaat ehk adenosin-5'-trifosfaat universaalne energia talletaja ja ülekandja, mis osaleb kõigi rakkude metabolismis. ATP on makroorgiline ühend: selles molekulis asuvad anhüdriidsidemed (fosfaatrühmadevahelised sidemed) on väga energiarikkad ja kergesti katkevad. Fosforiülekande ahelad koosnevad peamiselt kreatiinkinaasist

---

<sup>29</sup> Tavaliselt indiviidi, aga ka mingi haiguse, sõlme, raku või protsessi füsioloogiliste, morfoloogiliste, keemiliste, käitumuslike, arenguliste ja ehituslike tunnuste vaadeldav kogum – toim.



**Joonis 4.** Rakusisene fosforülekande võrgustik. Energiat sünteesivate ja tarvivate protsesside vahel toimub ATP ülekande fosforülekande võrgustike abil, mis on katalüüsitud adenülaatkinaasi (AK), nukleosiid-difosfaadi kinaasi (NDPK; seda ensüümi tööd tsüklis käsitletud pole, kuid see osaleb samuti fosfaatrühma ülekandes) ja kreatiinkinaasi (CK) poolt.

(CK), adenülaatkinaasist (AK) ja glükolüüsis osalevast ensüümist heksokinaas (HK). Meie uuritud soolevähis on CK (keemilise sideme energiaülekandes osalev ensüüm, mis transpordib fosfaatrühma) aktiivsus kas allareguleeritud või puudub üldse. Teistes vähitüüpides pole CK roll veel selge (Puurand jt, 2018). Kuna CK-I on neli erinevat isovormi (valgu teisendit), siis näiteks rinnavähi puhul see energiaülekandesüsteem töötab, kuid milline isovorm täidab siin peamist rolli, pole selge. Mitokondriaalne kreatiinkinaas (MtCK), mis paikneb mitokondri membraanidevahelises ruumis, hõlbustab fosfaadi ülekannet mitokondriaalselt ATP-lt fosfokreatiiniks (PCr). PCr on molekul, mis transpordib suure energiaga fosfaatrühma rakus energiasse punkti ning samas toimib energiapuhvrina juhul, kui see vajadus ei ole kaetud otsese PCr sünteesiga. Rakuepiteelis ekspresseeritakse teist CK isovormi, mida nimetatakse kõikjal esinevaks e uMtCK-ks.<sup>30</sup> See on tavaliselt ülesreguleeritud koos CK ajus esineva isovormiga, mis on ülesreguleeritud pahaloomulise mesenhümaal-epiteeliaalse<sup>31</sup> ülemineku korral.

<sup>30</sup> *Ubiquitous mitochondrial creatine kinase*, korralikku eestikeelset nime veel ei ole – toim.

<sup>31</sup> Mesenhüüm on algeline sidekude, mis areneb põhiliselt keskmisest lootelehest ehk mesodermist, täidab vaheruumid elundite vahel ja tungib igasse arenevasse elundisse. Epiteelkoed ehk epiteelid katavad nahka, limaskesti ja teiste kudede vabu pindasid. Mesenhümaal-epiteeliaalse ülemineku all mõeldakse enamasti keeruka kujuga mesenhüümi rakkude arenemist kindla kuju ja asetusega epiteelirakkudeks – toim.

Hiljutised *in vivo*<sup>32</sup> ja *in vitro*<sup>33</sup> uuringud näitavad, et CK roll rinnavähi progresseerumisel sõltub sellest, kas tegemist on kolmiknegatiivse<sup>34</sup> või luminaalse rinnavähi alatüübiga (Klepinin jt, 2020, 2022) (joonis 4).

Paljudes kasvajates on CK rolli kõrge energiaga fosfaatühma ülekandes üle võtnud AK. AK on adeniinukleotiidide füsioloogilise tasakaalu jälgimises oluline ensüüm. See teeb koostööd nii glükolüüsi kui ka oksüdatiivse fosforüülimisega. Lisaks juhib AK väga olulist signaaliülekanne rada  $AK \rightarrow AMP \rightarrow AMPK$ , mis kontrollib rakutsükli ja rakkude proliferatsiooni (Klepinin jt, 2020, 2022) (joonis 3). AK rada on tihedalt seotud AMP-aktiveeritud proteiinkinaasiga (AMPK), mis on üks dirigentidest, kes juhib energia homöostaasi tekkimist ja muutusi. AMP-signaaliülekanne AMPK-le mängib olulist rolli nii ATP-d tootvate kui ka ATP-d tarbivate protsesside kohandamisel. AMPK aktiveeritakse vastusena madalale ATP tasemele ja suurenenud ADP/AMP suhtele. Selle tulemusena aktiveerib see radasid, mis toodavad ATP-d glükoosi, lipiidide ja mitokondriaalse metabolismi radade kaudu, parandades sellega raku energiatootmist.

AMPK aktiveerumisel võib olla oluline roll kasvaja progresseerumisega tekkinud energiapuuduse leevendamisel. See ensüüm võib eksisteerida vähemalt 12 erinevas vormis, millest igal võib olla erinev lokalisatsioon ja aktiivsus. AMPK aktiveerimine soodustab ATP-d genereerivaid lagundavaid protsesse, pärssides samal ajal ATP-d vähendavat uute kudede ja molekulide ehitamist. AMPK roll vähis on vastuoluline. Mõnedes vähivormides on peetud seda kasvajat allasuruvaks ensüümiks, mõnede vähipaikmete puhul aga kirjeldatud onkogeena, kuna AMPK aktiveerimine soodustab kasvaja progresseerumist ja kemoresistentsust. Soolevähi kliinilises materjalis on teiste mitokondriaalsete kinaaside, CK ja HK roll väiksema tähtsusega.

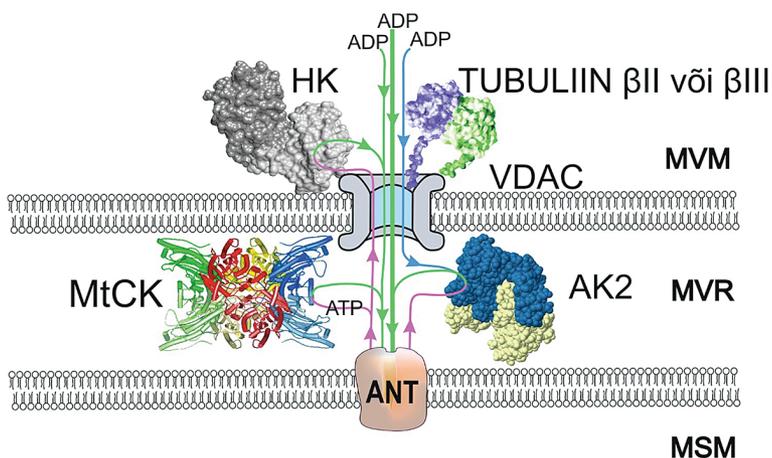
Vähi osas on palju eelnevaid uuringuid tehtud rakukultuuridel. Need uuringud ei peegelda tegelikku kasvaja metaboolset profiili, kuna puudub kasvajarakkudega kõrvuti paiknevate teist tüüpi rakkude mõju. Uuringutulemuste ennustusjõu suurendamiseks on oluline neid teha võimalikult n-ö kehalähedases keskkonnas, et säilitada kontakte rakustruktuuride vahel. Sellepärast uuris meie rühm kasvajate energiametabolismi kliinilisel materjalil, mis saadi vahetult pärast operatsiooni Põhja-Eesti regionaalhaigla arstide abiga. Materjal toimetati ühe tunni jooksul laborisse, et säilitada koe omadusi võimalikult lähedastena organismile.

<sup>32</sup> Ladina keeles 'elusas', protsess või katse, mis toimub või korraldatakse elavas organismis või rakus – toim.

<sup>33</sup> Ladina keeles 'klaasis', bioloogilise protsessi teostamine katseklaasis või -seadmes – toim.

<sup>34</sup> Rinnavähi suhteliselt haruldane vorm (10–20% kõigist juhtudest), mida iseloomustab östrogeeni ja progesterooni retseptorite ning HER2-valgu liigtootmise puudumine. Nii-suguse rinnavähitüübi põhjused on üldjoontes teadmata, mistõttu on seda vähivormi eriti raske ravida. Luminaalsel rinnavähil on samuti kaks alatüüpi, A ja B, aga need ei ole nii agressiivsed kui kolmiknegatiivne rinnavähk – toim.

Kasvajate metaboolset seisundit iseloomustati mitokondriaalse hingamise, TCA tsükli (trikarboksüülhapete e Krebse tsükkel) aktiivsuse, ATP tootmiskiiruse ja adenülaatkinaasi energiatranspordi raja kaudu. Tegelikult tekib mitokondri puhul veel üks küsimus: kui energiatransport on reguleeritud, siis mis määrab, kuidas energia mitokondrist välja saab? Näiteks täiskasvanud kardiomiotsüütides on tubuliin  $\beta$ II seostunud mitokondri välismembraanis paiknevale VDAC-kanalile ja reguleerib selle selektiivset läbilaskvust (joonis 5).



### Normaalkude ja vähk

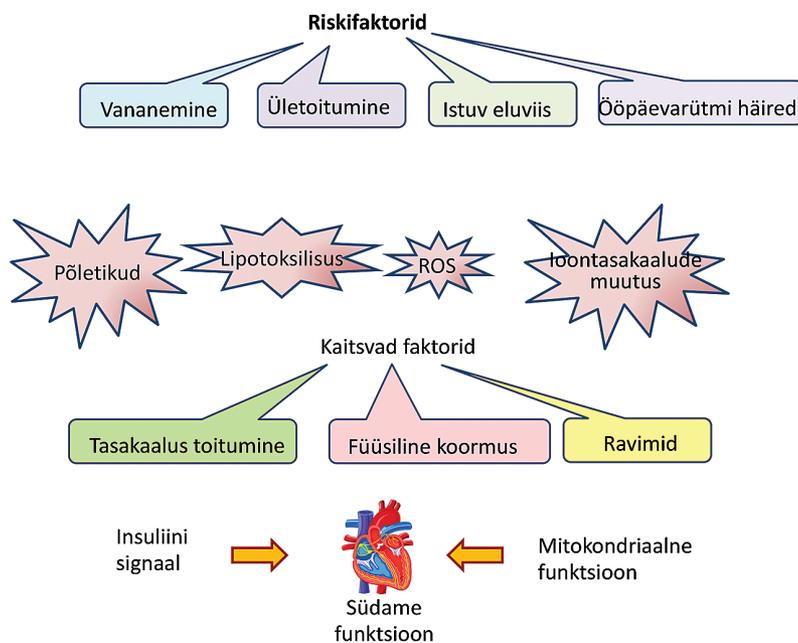
**Joonis 5.** Adeniini nukleotiididevälise mitokondriaalse membraani (MVM) läbilaskvuse reguleerimise mudel normaalses ja kolorektaalvähi rakkudes. Pingest sõltuv anioonkanal (VDAC) on poor, mille kaudu adeniini nukleotiidid liiguvad mitokondritesse ja seal välja. Normaalses rakkudes ning ka mõningate kasvajate korral võib olla väike kogus heksokinaasi (HK) seotud VDAC-iga ja kasutab glükolüüsil mitokondriaalset ATP-d. ADP suunatakse tagasi mitokondriaalse maatriksi VDAC-i ja adeniini nukleotiidi translokaasi (ANT) kaudu kasutamiseks oksüdatiivses fosforüülimes (OXPHOS). VDAC-i läbilaskvust reguleerib ka ühe olulise tsütoskeleti valguga, tubuliini sidumine. Tubuliini  $\beta$  isovormi ja VDAC-i kanali interaktsiooni tulemusena on VDAC adeniini nukleotiidide suhtes vähem läbilaskev. See omakorda soodustab rakkudes kreatiinkinaasi (CK) ja adenülaatkinaasi (AK) energiaülekande võrkude kasutamist. Mitokondrite membraanidevahelises ruumis (MMR) asub mitokondriaalne CK (MtCK), mis on funktsionaalselt seotud ANT-iga, muutes OXPHOS-i sõltuvaks MtCK reaktsioonist pärinevast ADP-st. Mitokondriaalne AK isovorm AK2 kasutab ADP tootmiseks VDAC-it läbivat AMP-d ja ANT-d läbivat ATP-d, mis stimuleerib OXPHOS-i. Need energiatranspordi süsteemid annavad tagasisidet ATP tarbimise ja sünteesi vahel.

ADP ja ATP jaoks on kanali läbitavus takistatud, samas fosfokreatiini liikumisele piiranguid ei ole. Milline tubuliini isovorm mängib rolli kasvajakude energiaülekandes ja kui universaalne see on, ei ole siiani selge.

## Diabeet ja mitokondrid

Üha suuremaks probleemiks on inimeste üldine kehakaalu tõus ja rasvumise suur osakaal elanikkonnas. Selle tulemusena tekib üha juurde teist tüüpi diabeediga patsiente, keda ohustavad diabeedi tüsistused, millest üks olulisemaid on diabeetiline kardiomüopaatia. Sel juhul südame jõudlus langeb ning sellega koos tekivad metaboolsed häired, nagu glükoosi oksüdatsiooni langus ja südame suurem sõltuvus rasvhapete kasutamisest. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on sageli seostatud muutunud metaboolse funktsiooniga diabeetikutel. See võib tuleneda rasvhapete tekitatud lipotoksilisusest ja oksüdatiivse fosforüülimise lahtiühendamisest energia tootmisest. Erinevalt kasvajatest diabeetilise südame rakkudes ei suuda südamelihase energiamajandus olla paindlik. Nii võib juhtuda, et see ei sõltu südame koormusest ja tekitab patsiendile liikumisraskusi, kuna peale südamelihase toimuvad muutused ka diabeetiku skeletilihastes.

Uurisime ka, kuidas elustiil (toitumine ja treening) ja farmakoloogilised sekkumised võivad ennetada ja ravida metaboolset ja mitokondriaalset düsfunktsiooni (joonis 6).



**Joonis 6.** Vananemine, liigtoitumine, istuv eluviis ja tasakaalustamata ööpäevarütm on organismis tekkiva lipotoksilisuse tekke riskifaktorid, mis viivad põletiku ja sellega seotud reaktiivsete hapniku osakeste (ROS) tootmise ning ioonide tasakaalustamatuse tekkeni. Nende riskitegurite mõju saab vähendada dieedi, treeningu ja/või farmakoloogilise sekkumisega, parandades seeläbi insuliini signaaliülekannet ja mitokondriaalset funktsiooni, millele järgneb kardiometaaboolse funktsiooni aktiivsuse paranemine. ROS, reaktiivne hapniku liik (Makrecka-Kuka jt, 2020).

Kõrge energiaga sideme transport mitokondritest ATPaasidesse on energia-varustuse oluline osa mitte ainult kasvajates, vaid eriti just skeletilihastes. Teiseks mudeliks, kus saime uusi teadmisi insuliinsõltumatu diabeedi osas, on Wolframi sündroomiga roti süda ja skeletilihased. See tähendab, et sellisel juhul on valgu, mille nimi on voframiin, geen modifitseeritud. Wfs1 geeni mutatsioonid põhjustavad autosomaalse retsessiivse häire,<sup>35</sup> Wolframi sündroomi (WS). Valk voframiin paikneb raku endoplasmaatilise retikulumi (ER) membraanis, mõjutades Ca<sup>2+</sup> metabolismi ja ER interaktsiooni mitokondritega. Valgu täpne roll jääb ebaselgeks. WS-i esimene sümptom on diabeet, mistõttu haiguse kui WS-i täpne diagnoosimine lükkub sageli edasi.

Selles uuringus püüdsime iseloomustada Wfs1 puudulikkuse rolli lihaste bio-energeetikas (joonis 4). Muutusi jälgiti oksüdatiivsetes (süda ja säärel paiknev *soleus*-lihas) ja glükolüütilistes (*rectus femoris* ja *gastrocnemius*) lihastes. Oksüdatiivse fosforüülimise (OxPhos) tootlikkuse märkimisväärne vähenemine sõltub substraadist, mis näitab metaboolset paindumatust, kui saadaval on mitu substraati. Tervetes südamelihase rakkudes on kreatiinkinaasil juhtiv roll fosforüülrühma transportimisel ATPaasidesse. Geenmodifitseeritud loomade südamerakkude kreatiini poolt stimuleeritud energiaülekanne väheneb, samas kui sekundaarse AK-ga seotud energiülekanne raja roll suureneb. Samal ajal on ATP tootmise funktsionaalne interaktsioon glükolüütiliste ensüümidega Wfs1 KO (roti mudel, kus voframiini geen on välja lülitatud) loomade südamelihases tõusnud. Glükolüütilises lihases toimub seevastu vastupidine nihe, säärelihases blokeerib glükoosiga seotud raja aktiveerimine rasvhapete kasutamist. Paralleelselt toimus CK tee märkimisväärne aktiveerumine. Sarnaselt nende muutustega tuvastatakse energiatranspordi radade muutused ka vananevas südames ja patoloogilistes seisundites, nagu vähk.

Need muutused viitavad võimalikele kompenseerivatele mehhanismidele vastusena muutunud ainevahetusele lihaskudedes: CK raja allareguleerimine on näiteks tasakaalustatud AK energiatranspordi raja ülesreguleerimisega südamelihases. Täheldatud muutused mitokondrite substraatide kasutamises, bioenergeetilises funktsioonis ja nende dünaamikas näitavad, et teist tüüpi diabeedi puhul on mitokondriaalne metabolism oluliselt reorganiseeritud.

Edasine töö diabeedi ja rasvumise vallas keskendub rasvhapete metabolismi regulatsioonile, mitokondriaalse hingamisahela superkomplekside koostise muutumisele ning samuti põletikumarkerite tsirkulatsioonile. Seega on insuliinsõltumatu diabeedi puhul oluline organismi metaboolse ja mitokondriaalse seisundi parandamine elustiili korrigeerimise kaudu.

---

<sup>35</sup> Autosomaalne retsessiivne häire tähendab, et haiguse või omaduse tekkimiseks peab esinema ebanormaalse geeni kaks koopiat ehk see geen peab olema mõlemal vanemal – toim.

## Lõpetuseks

Palju keemilise sideme energiaülekanedega seotud probleeme nii kasvajate kui ka diabeedi puhul vajavad veel lahendamist. Plaanis on teemat laiendada raskesti ravitavate ja halvasti diagnoositavate kasvajate mehhanismide uurimisele ning saadud teadmiste rakendamisele võimalike varaste biomarkerite leidmiseks. Teadus on alati kollektiivne töö. Seepärast on mul hea meel oma labori kolleegide üle, samuti koostööpartnerite üle Eestis, nagu Tartu ülikool ja Põhja-Eesti regionaalhaigla (PERH). Ka väljaspool Eestit on meil palju häid koostööpartnereid. Väga oluline roll on olnud kasvajate uurimisel meie PERH-i onkoloogiaosakonnas töötavatel arstidel, kes on loonud meile võimaluse töötada inimese operatsioonijärgse materjaliga. Koostöö on võimaldanud efektiivselt kasutada erinevate erialade spetsialistide kompetentsi ja meetoodilisi võimalusi, et komplekselt ja efektiivselt uurida niivõrd keerulisi süsteeme, nagu seda on keemilise energia tootmise ja selle ülekande mehhanismide hälbed kasvajate, diabeedi ning südame- ja skeletilihaste patoloogiates. Peab lisama, et maailmas on väga vähe laboreid, kes kasutavad energiametabolismi uuringuteks kliinilist materjali.

## VIITED

Abrigo, J., Simon, F., Cabrera, D., Vilos, C., Cabello-Verrugio, C. 2019. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle pathologies. *Current Protein & Peptide Science*, 20(6); 536–546, <https://doi.org/10.2174/1389203720666190402100902>

Desbats, M. A., Giacomini, I., Prayer-Galetti, T., Montopoli, M. 2020. Metabolic plasticity in chemotherapy resistance. *Frontiers in Oncology*, 10, 281, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00281>

Dong, L-F., Rohlena, J., Zobalova, R., Nahacka, Z., Rodriguez, A-M., Berridge, M. V., Neuzil, J. 2023. Mitochondria on the move: Horizontal mitochondrial transfer in disease and health. *Journal of Cell Biology*, 222(3), e202211044, <https://doi.org/10.1083/jcb.202211044>

Eimre, M., Kasvandik, S., Ivask, M., Kõks, S. 2018. Proteomic dataset of wolframin-deficient mouse heart and skeletal muscles. *Data Brief*, 21, 616–619, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.10.015>

Klepinin, A., Zhang, S., Klepinina, L., Rebane-Klemm, E., Terzic, A., Käämbre, T., Dzeja, P. 2020. Adenylate kinase and metabolic signaling in cancer cells. *Frontiers in Oncology*, 10, 660, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00660>

Klepinin, A., Miller, S., Reile, I., Puurand, M., Rebane-Klemm, E., Klepinina, L., Vija, H., Zhang, S., Terzic, A., Dzeja, P., Käämbre, T. 2022. Stable isotope tracing uncovers reduced  $\gamma/\beta$ -ATP turnover and metabolic flux through mitochondrial-linked phosphotransfer circuits in aggressive breast cancer cells. *Frontiers in Oncology*, 12, 892195, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.892195>

Klepinina, L., Klepinin, A., Truu, L., Chekulayev, V., Vija, H., Kuus, K., Teino, I., Pook, M., Maimets, T., Käämbre, T. 2021. Colon cancer cell differentiation by sodium butyrate modulates metabolic plasticity of Caco-2 cells via alteration of phosphotransfer network. *PLoS One*, 16(1), e0245348, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245348>

Koit, A., Timohhina, N., Truu, L., Chekulayev, V., Gudlawar, S., Shevchuk, I., Lepik, K., Mallo, L., Kutner, R., Valvere, V., Käämbre, T. 2020. Metabolic and OXPHOS activities quantified by temporal *ex vivo* analysis display patient-specific metabolic vulnerabilities in human breast cancers. *Frontiers in Oncology*, 10, 1053, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01053>

Mado, K., Chekulayev, V., Shevchuk, I., Puurand, M., Tepp, K., Käämbre, T. 2019. On the role of tubulin, plectin, desmin, and vimentin in the regulation of mitochondrial energy fluxes in muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 316(5), C657–C667, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00303.2018>

Makrecka-Kuka, M., Liepinsh, E., Murray, A. J., Lemieux, H., Dambrova, M., Tepp, K., Puurand, M., Käämbre, T., Han, W. H., de Goede, P., O'Brien, K. A., Turan, B., Tuncay, E., Olgar, Y., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., Boardman, N. T., Wüst, R. C. I., Larsen, T. S. 2020. Altered mitochondrial metabolism in the insulin-resistant heart. *Acta Physiologica (Oxford)*, 228(3), e13430, <https://doi.org/10.1111/apha.13430>

McGuirk, S., Audet-Delage, Y., St-Pierre, J. 2020. Metabolic fitness and plasticity in cancer progression. *Trends in Cancer*, 6(1), 49–61, <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.11.009>

Palm, W. 2021. Metabolic plasticity allows cancer cells to thrive under nutrient starvation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(14), e2102057118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2102057118>

Paudel, B. B., Quaranta, V. 2019. Metabolic plasticity meets gene regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(9), 3370–3372, <https://doi.org/10.1073/pnas.1900169116>

Puurand, M., Tepp, K., Klepinin, A., Klepinina, L., Shevchuk, I., Käämbre, T. 2018. Intracellular energy-transfer networks and high-resolution respirometry: A convenient approach for studying their function. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2933, <https://doi.org/10.3390/ijms19102933>

Puurand, M., Tepp, K., Timohhina, N., Aid, J., Shevchuk, I., Chekulayev, V., Käämbre, T. 2019. Tubulin  $\beta$ II and  $\beta$ III isoforms as the regulators of VDAC channel permeability in health and disease. *Cells*, 8(3), 239, <https://doi.org/10.3390/cells8030239>

Rebane-Klemm, E., Truu, L., Reinsalu, L., Puurand, M., Shevchuk, I., Chekulayev, V., Timohhina, N., Tepp, K., Bogovskaja, J., Afanasjev, V.,

Suurmaa, K., Valvere, V., Käämbre, T. 2020. Mitochondrial respiration in *KRAS* and *BRAF* mutated colorectal tumors and polyps. *Cancers (Basel)*, 12(4), 815, <https://doi.org/10.3390/cancers12040815>

Reinsalu, L., Puurand, M., Chekulayev, V., Miller, S., Shevchuk, I., Tepp, K., Rebane-Klemm, E., Timohhina, N., Terasmaa, A., Käämbre, T. 2021. Energy metabolic plasticity of colorectal cancer cells as a determinant of tumor growth and metastasis. *Frontiers in Oncology*, 11, 698951, <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698951>

Tepp, K., Aid-Vanakova, J., Puurand, M., Timohhina, N., Reinsalu, L., Tein, K., Plaas, M., Shevchuk, I., Terasmaa, A., Käämbre, T. 2022. Wolframín deficiency is accompanied with metabolic inflexibility in rat striated muscles. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 30, 101250, <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101250>

## **Tuuli Käämbre**

Sündinud 20. juunil 1960 Tartus

1978 Rakke keskkool

1983 Tartu ülikool, füüsika-keemia teaduskond, keemiaosakond, bioorgaaniline keemia

2000 Tartu ülikool, arstiteaduskond, biomeditsiin (MSc)

2004 Tartu ülikool, arstiteadus (PhD)

Tuuli Käämbre on KBFI juhtivteadur ja keemilise bioloogia laboratooriumi juhataja. Tema labor uurib raku jõujaamade, mitokondrite rolli rakkude energia-tootmises ning muutusi neis raku energiahomöostaasi muutumisel – näiteks patoloogiate tekkel või vananemisel. Kasvajakude energiainehetuse uurimist alustati bioloogilise keemia laboris 2012. aastal, arendades ja laiendades akadeemik Valdur Saksa poolt südamelihase rakkude energiainehetuse uurin-guid. Need viidi uuele tasemele inimkonna jaoks äärmiselt olulise probleemi – kasvajakude piiramatu jagunemise ohjamise – uurimiseks raku energia-vahetuse regulatsiooni kaudu ning jätkati mitokondritega seotud uuringuid ka lihasrakkudel.

Väljaspool Eestit on Tuuli Käämbre kogemusi omandanud Umeå ülikoolis ja Karolinska instituudis Stockholmis. Avaldanud 98 teaduslikku tööd (Web of Science). Juhendanud 6 kaitstud doktoritööd, juhendamisel 7.