

ALR: kapocs a mitokondriális DNS és oxidatív folding között

Mandl József

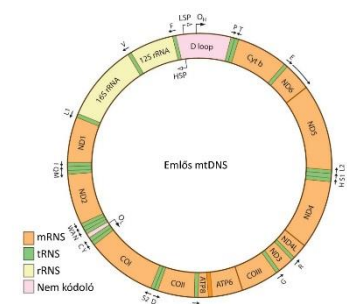
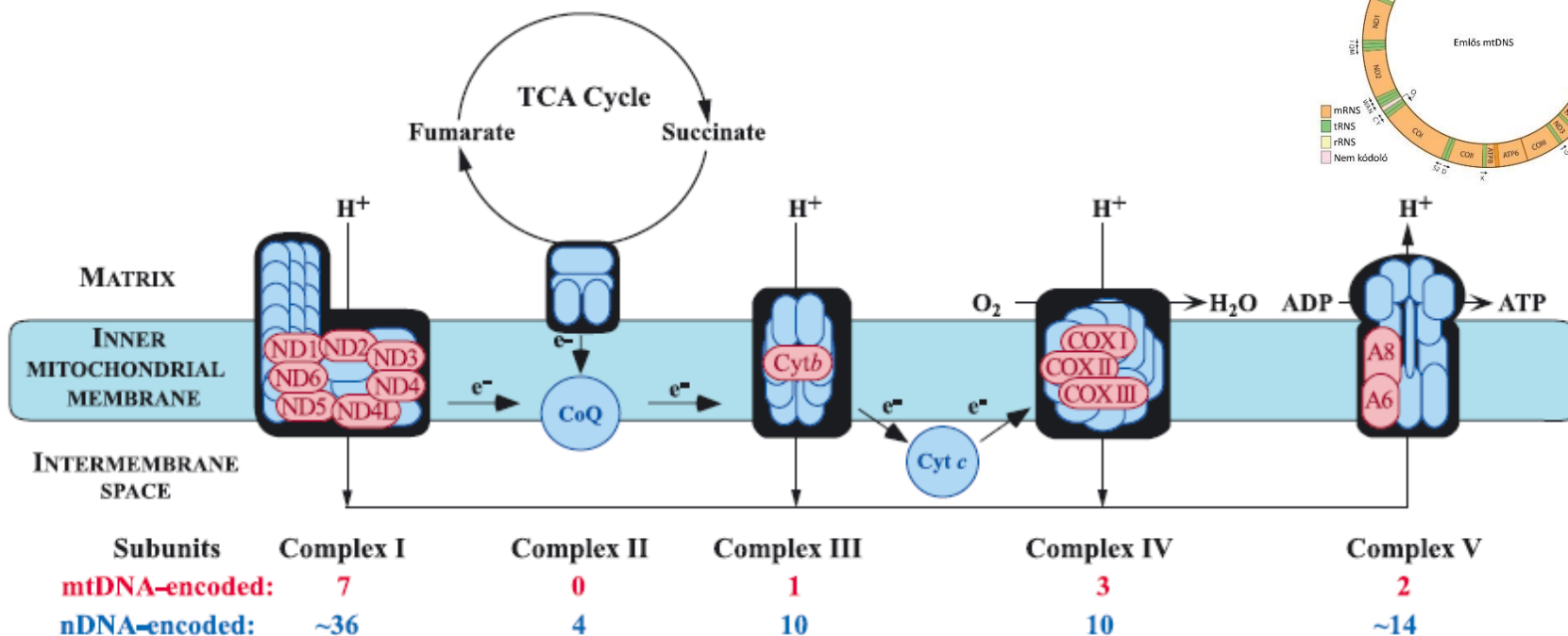
Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani
Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai
Intézet

Szarka András

BME Alkalmazott Biotechnológia és
Élelmiszer-tudományi Tanszék
Biokémiai és Molekuláris Biológiai
Laboratórium

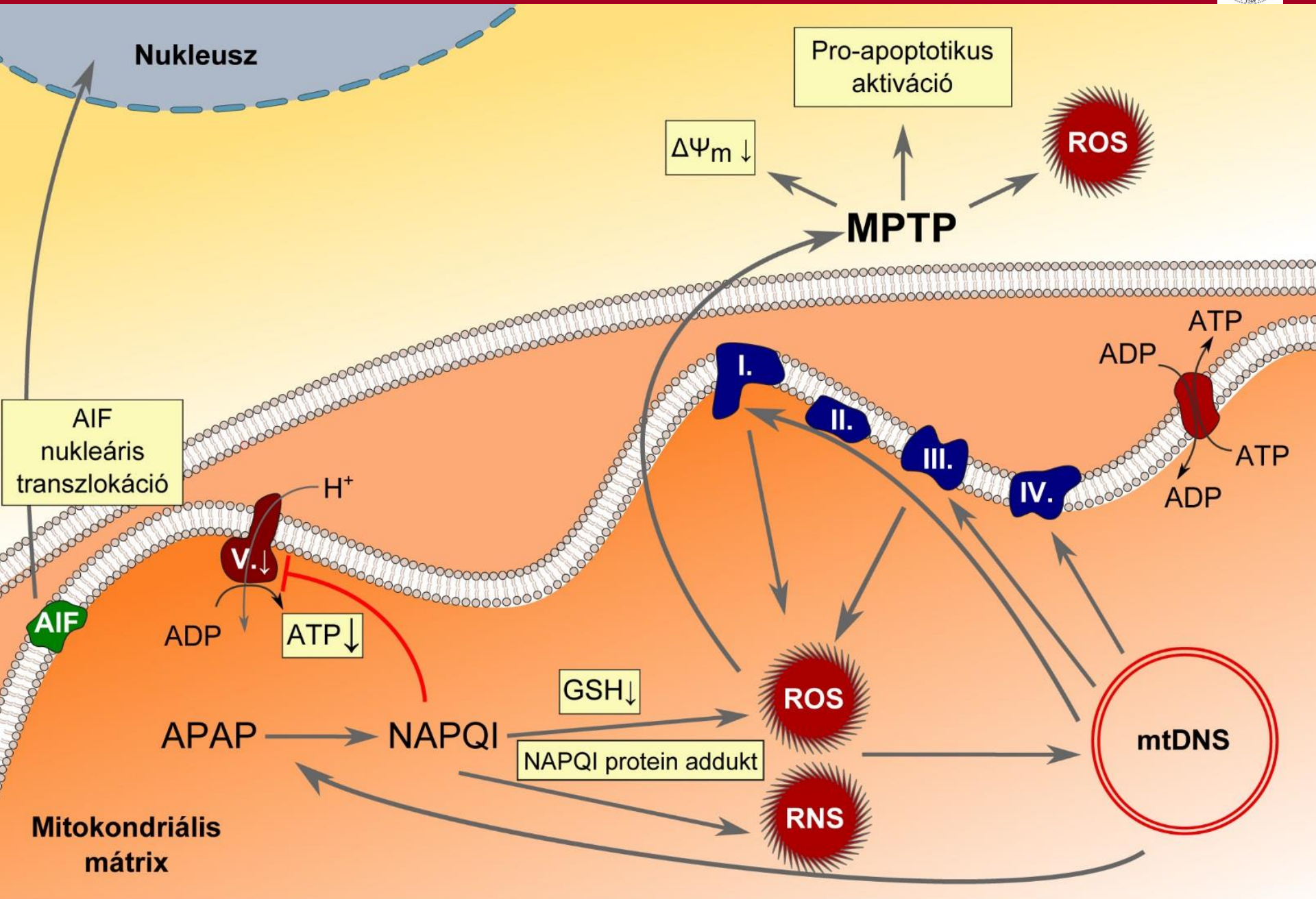
2015. november 14.

Életkorral felszaporodó mtDNS mutációk



A gyógyszermolekulák biotranszformációja perturbálhatja mind az ER, mind mitokondriális redox viszonyokat, illetve a mitokondriális funkcióváltozás befolyásolhatja a gyógyszer biotranszformációt.

Az oxidatív fehérje folding végső elektronfelvevője a mETC, így az idősebb korban/mtDNS defektus esetén alacsonyabb határfokkal működhet.



gyógyszermolekulák biotranszformációja - mitokondriális redox viszonyok

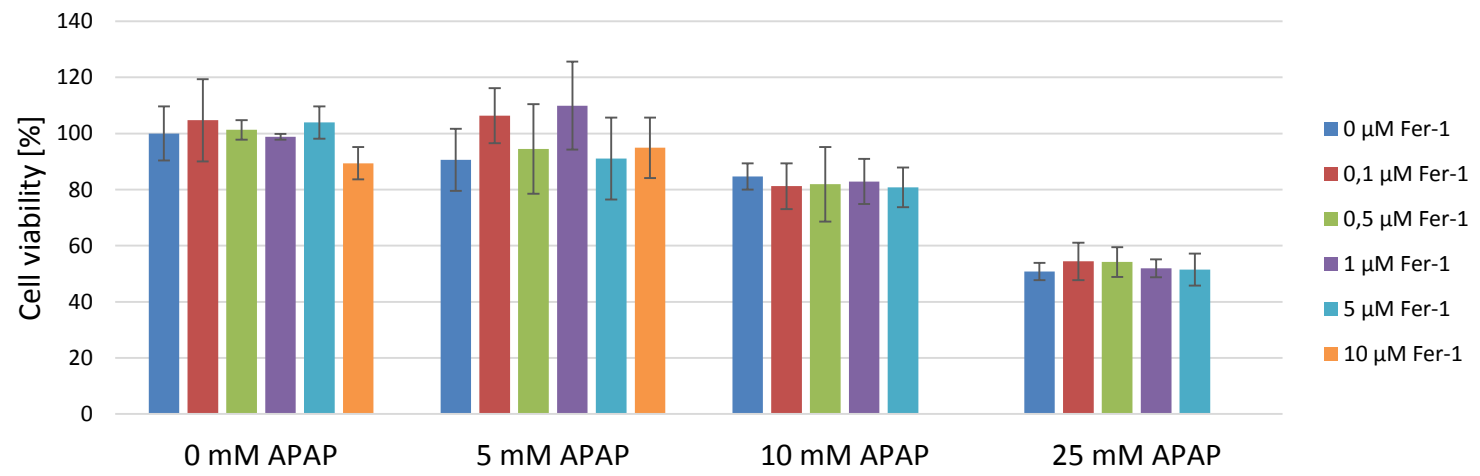
APAP biotranszformációja

- Extenzív GSH depléció
- Megelőzhető N-acetil cisztein kezeléssel
- APAP, NAPQI fehérjeaddukt képződés (mitokondriális fehérjék)
- 60%-kal csökkent GPX aktivitás
- Kaszpáz független sejthalál

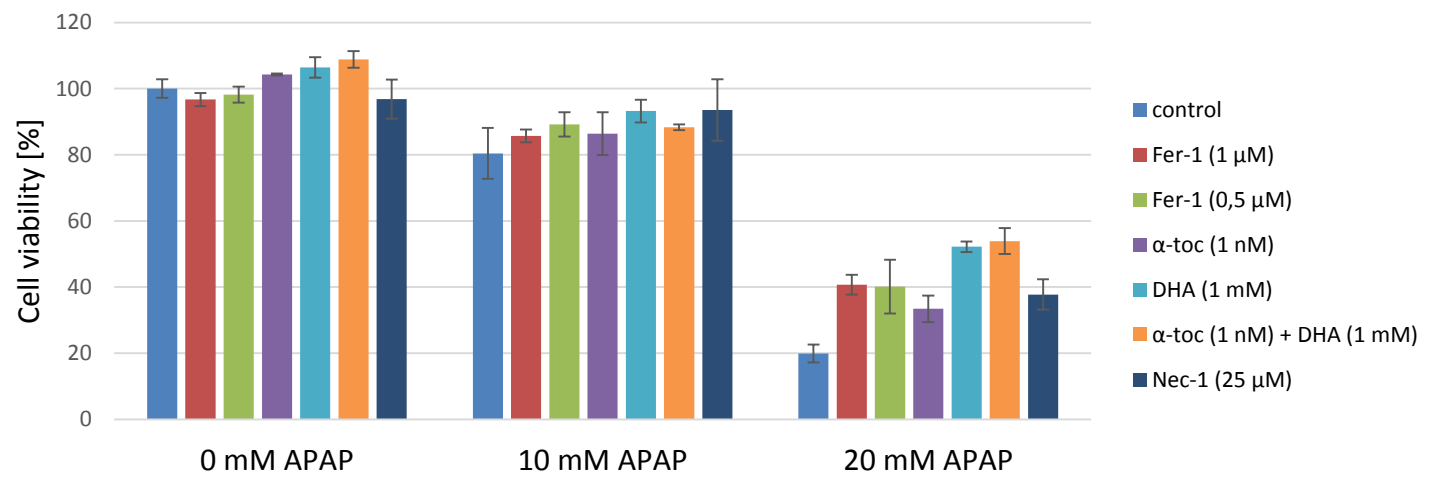
Ferroptózis

- Erastin kezelés - extenzív GSH depléció
- Megelőzhető N-acetil cisztein kezeléssel
- Markáns lipidperoxidáció
- GPX4 kiütése kiváltja
- Kaszpáz független sejthalál

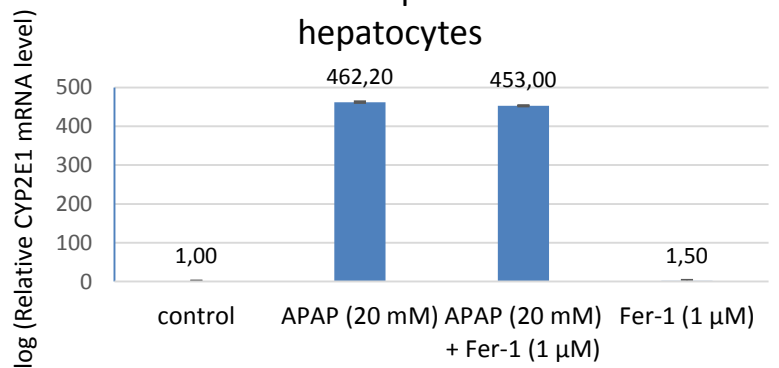
The effect of acetaminophen and ferrostatin-1 treatment on the viability of HepG2 cells



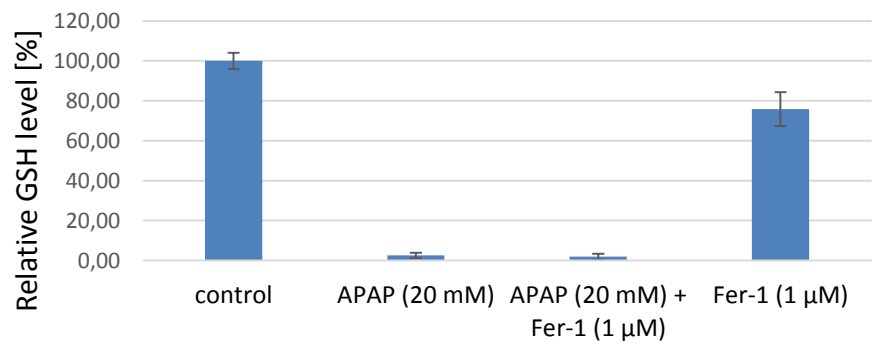
The effect of different ferroptosis, necroptosis inhibitors and antioxidants on the viability of acetaminophen treated primary mouse hepatocytes



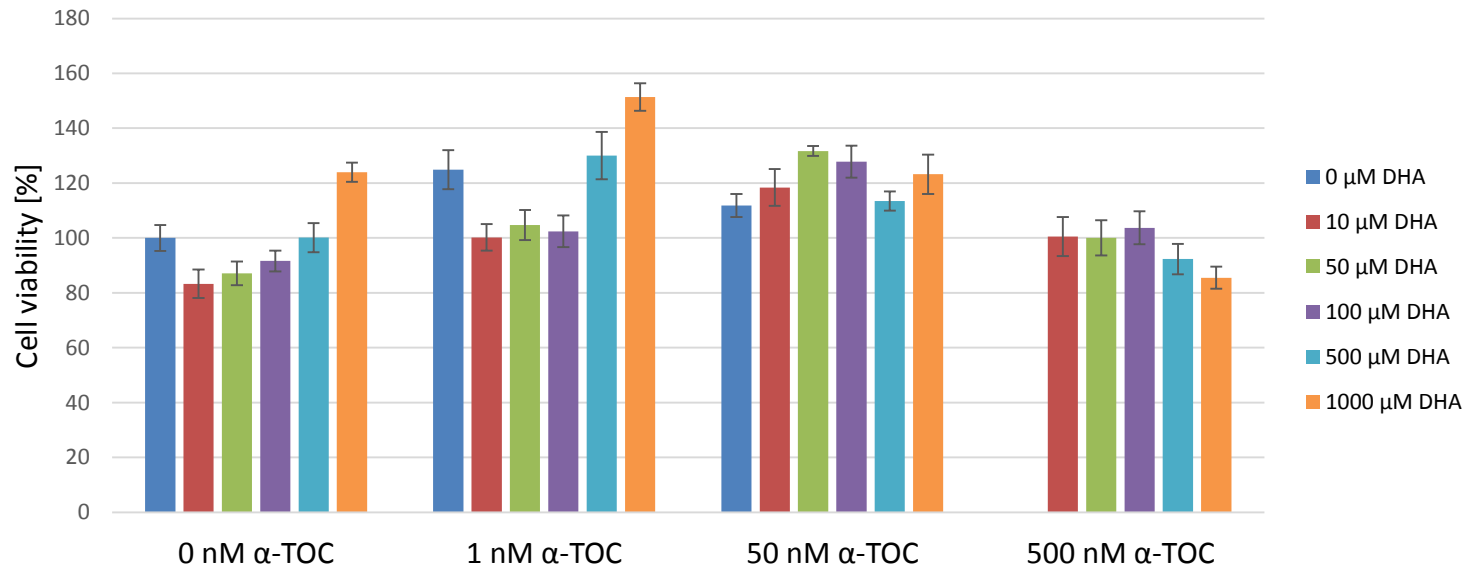
The effect of ferrostatin-1 on CYP2E1 mRNA levels in primer mouse hepatocytes



The effect of ferrostatin-1 on GSH levels in primer mouse hepatocytes



The effect of different concentrations of DHA and α-tocopherol on the viability of acetaminophen treated primary mouse hepatocytes



gyógyszermolekulák biotranszformációja - mitokondriális redox viszonyok

Pathol. Oncol. Res. (2015) 21:1115–1121

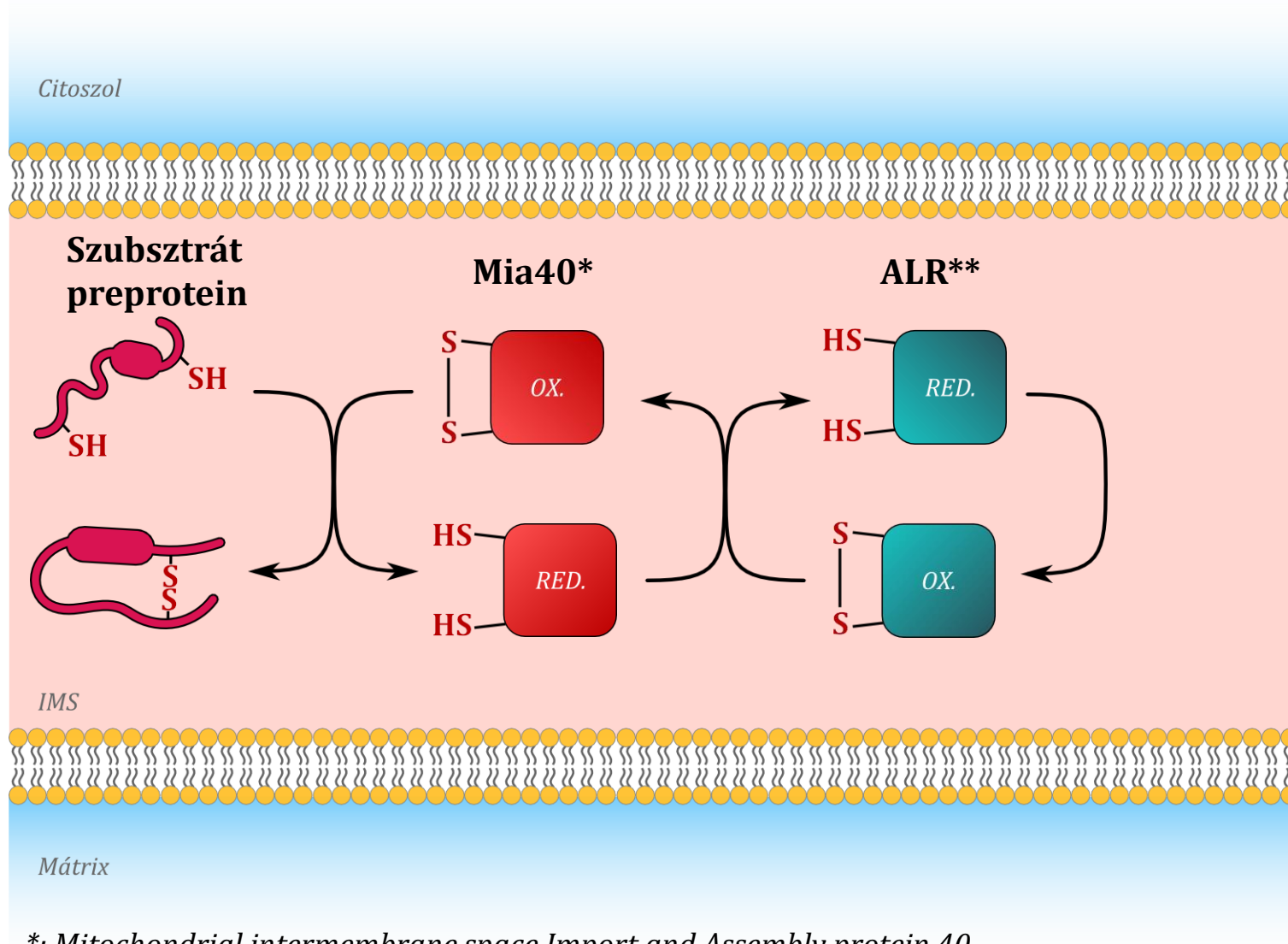
DOI 10.1007/s12253-015-9946-3

RESEARCH

Ferroptosis is Involved in Acetaminophen Induced Cell Death

Tamás Lőrincz¹ • Katalin Jemnitz² • Tamás Kardon³ • József Mandl³ • András Szarka^{1,4}

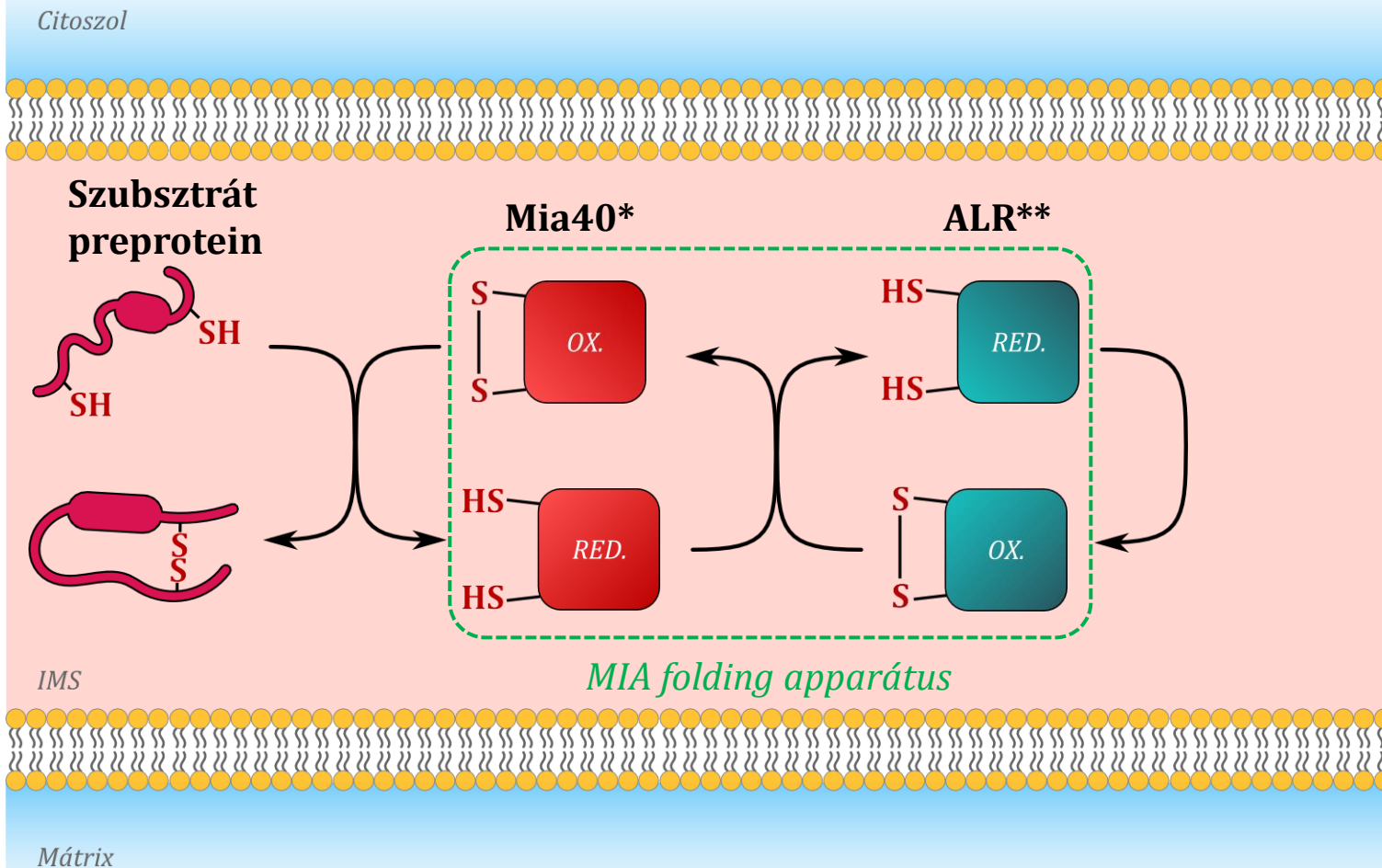
oxidatív fehérje folding – mETC – időskori mtDNS defektus



*: Mitochondrial intermembrane space Import and Assembly protein 40

** : Augmenter of Liver Regeneration

Oxidatív fehérjefolding a mitokondriális IMS-ben

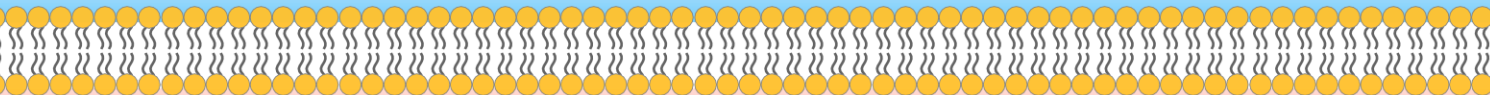


*: Mitochondrial intermembrane space Import and Assembly protein 40

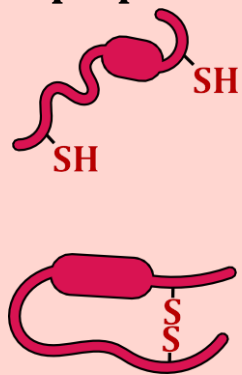
** : Augmenter of Liver Regeneration

Oxidatív fehérjefolding a mitokondriális IMS-ben

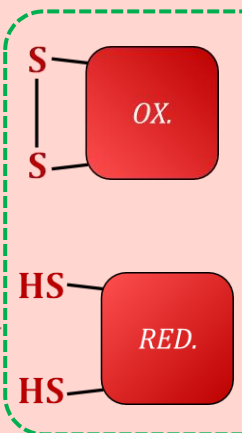
Citoszol



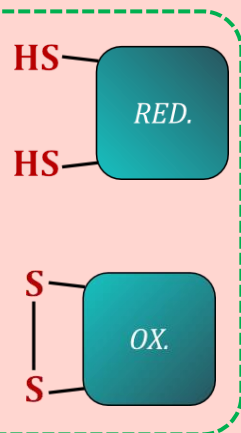
Szubsztrát preprotein



Mia40



ALR

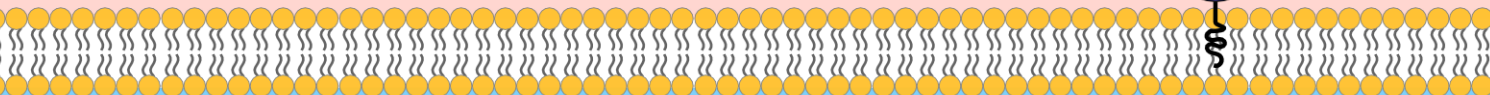


MIA folding apparátus

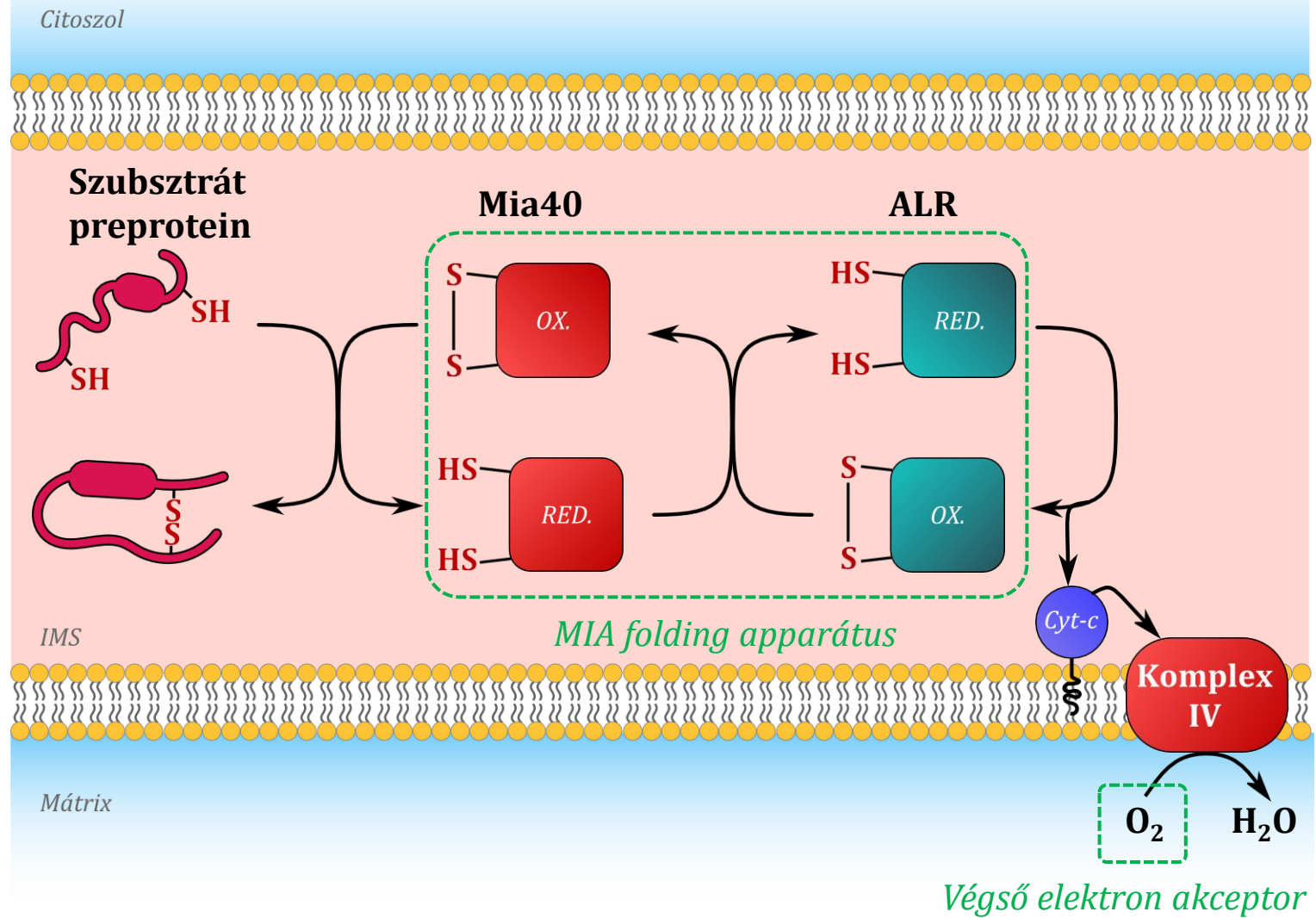


IMS

Mátrix



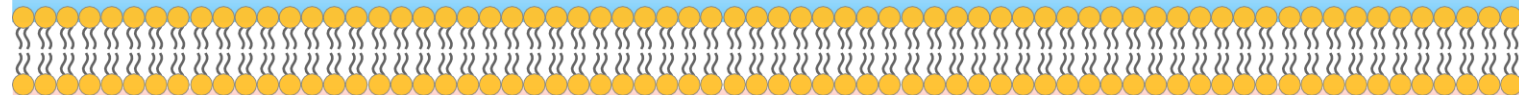
Oxidatív fehérjefolding a mitokondriális IMS-ben



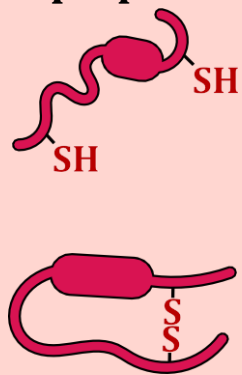
Végző elektron akceptor

mtDNS károsodás okozta funkcióvesztés

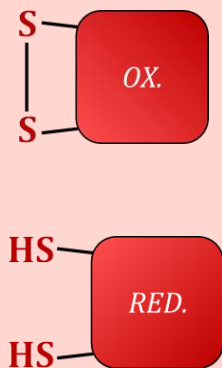
Citoszol



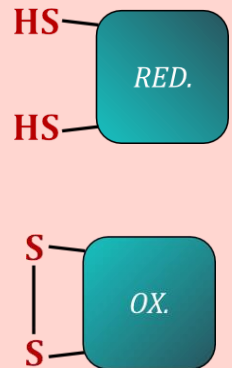
Szubsztrát preprotein



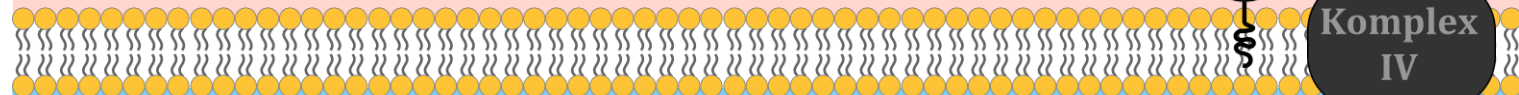
Mia40



ALR



IMS

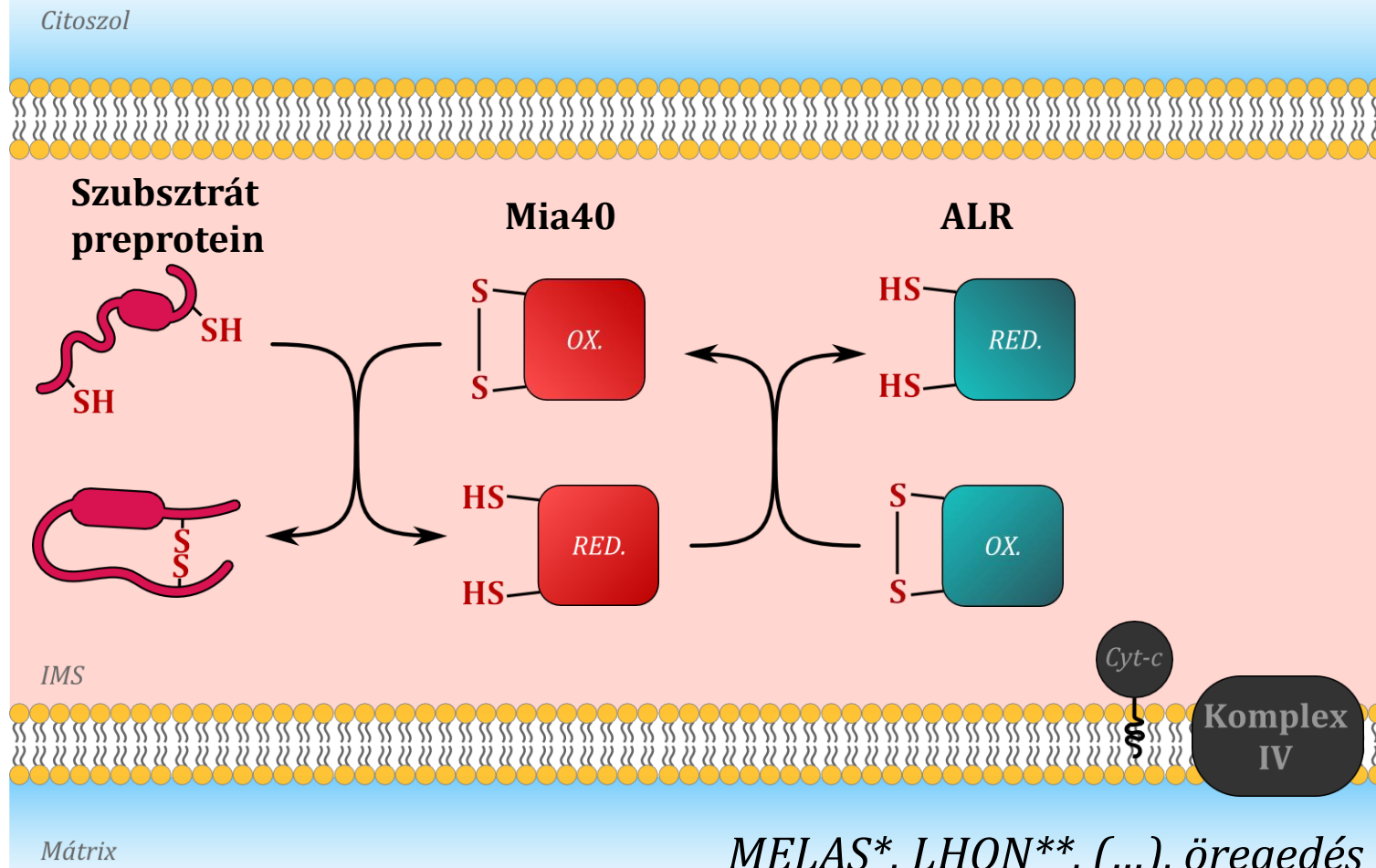


Mátrix

Cyt-c

Komplex IV

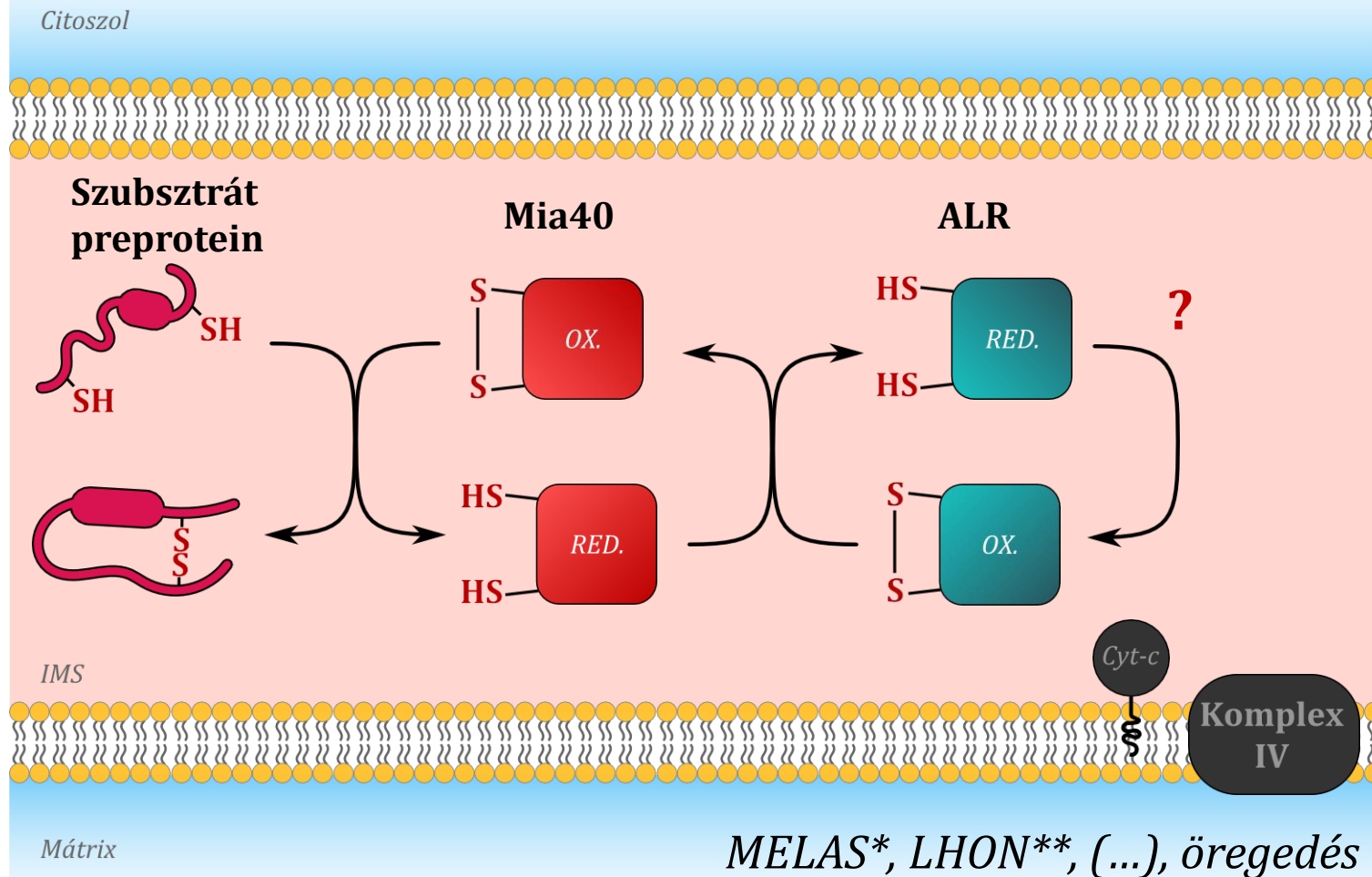
mtDNS károsodás okozta funkcióvesztés



*: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes

** : Leber's Hereditary Optic Neuropathy

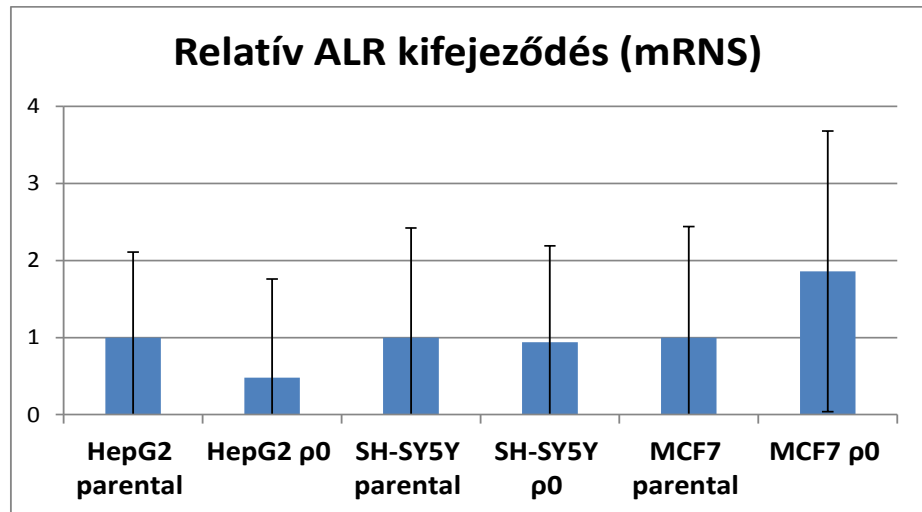
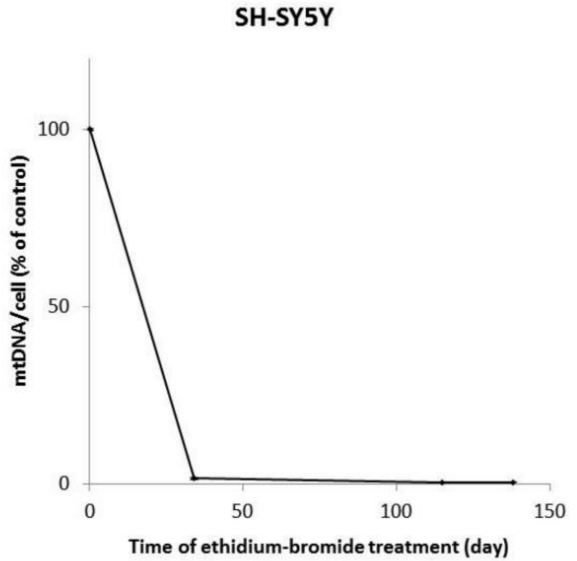
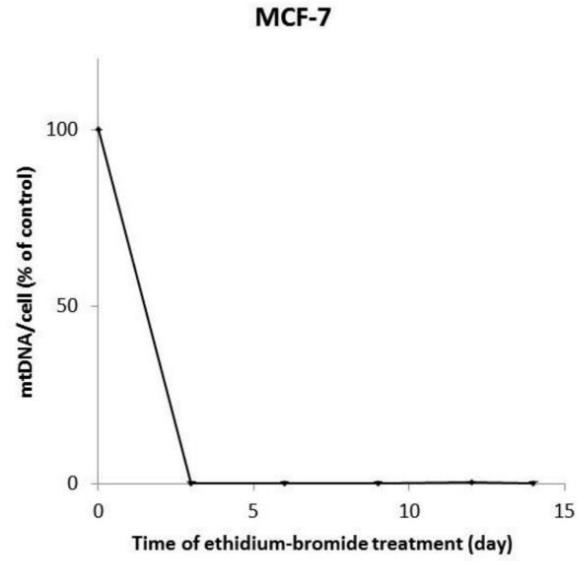
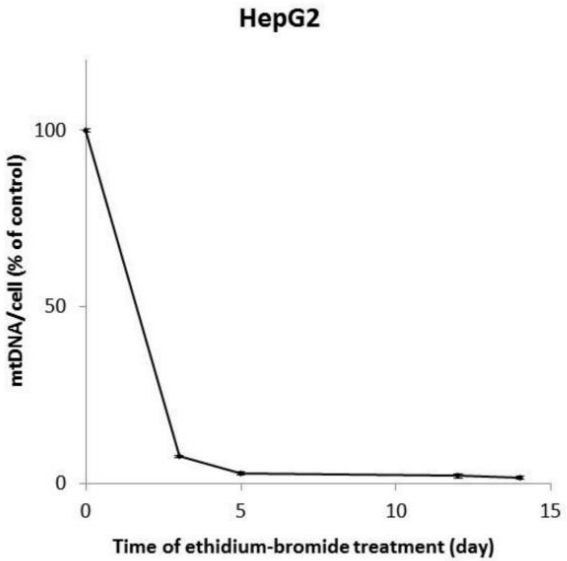
mtDNS károsodás okozta funkcióvesztés



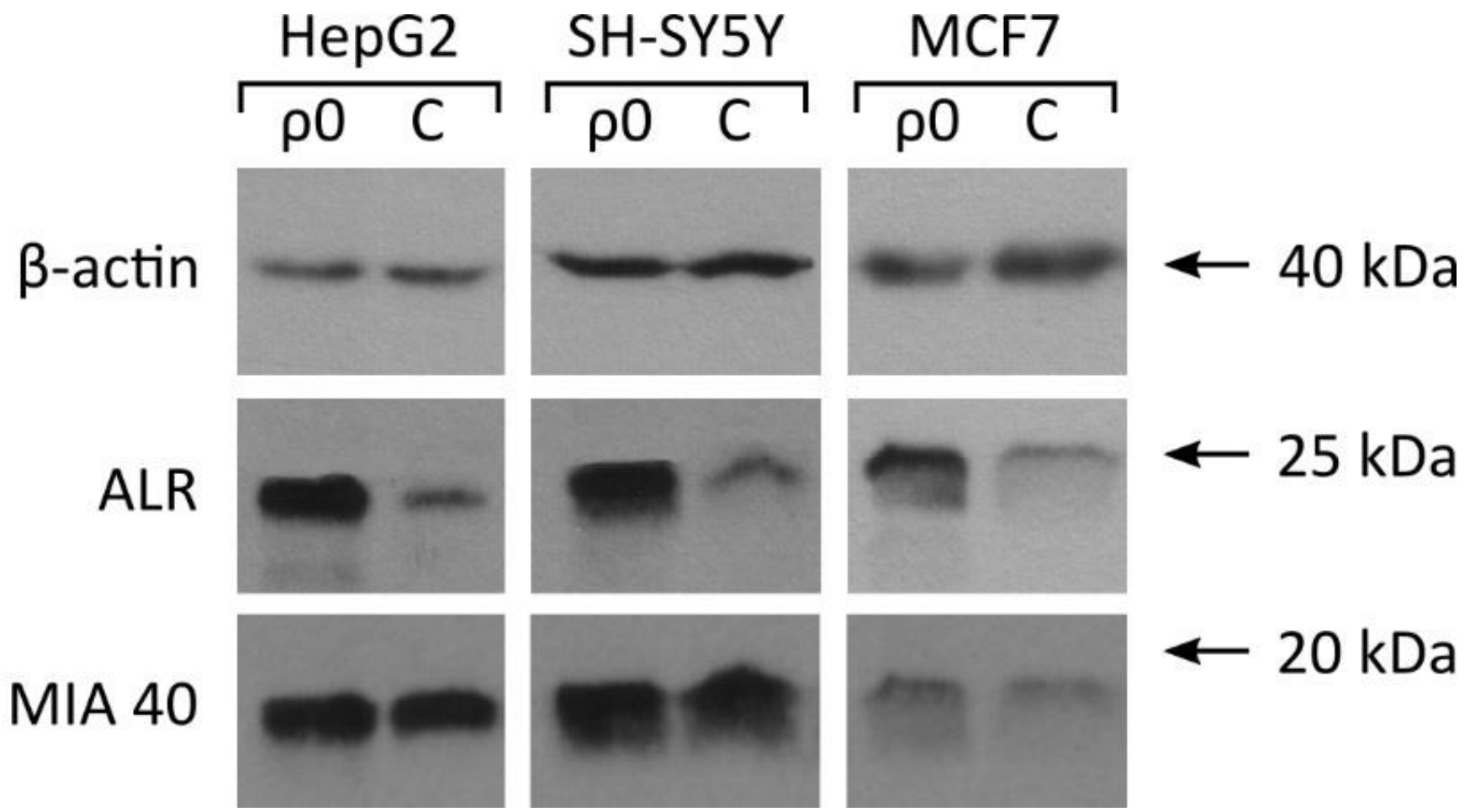
*: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes

** : Leber's Hereditary Optic Neuropathy

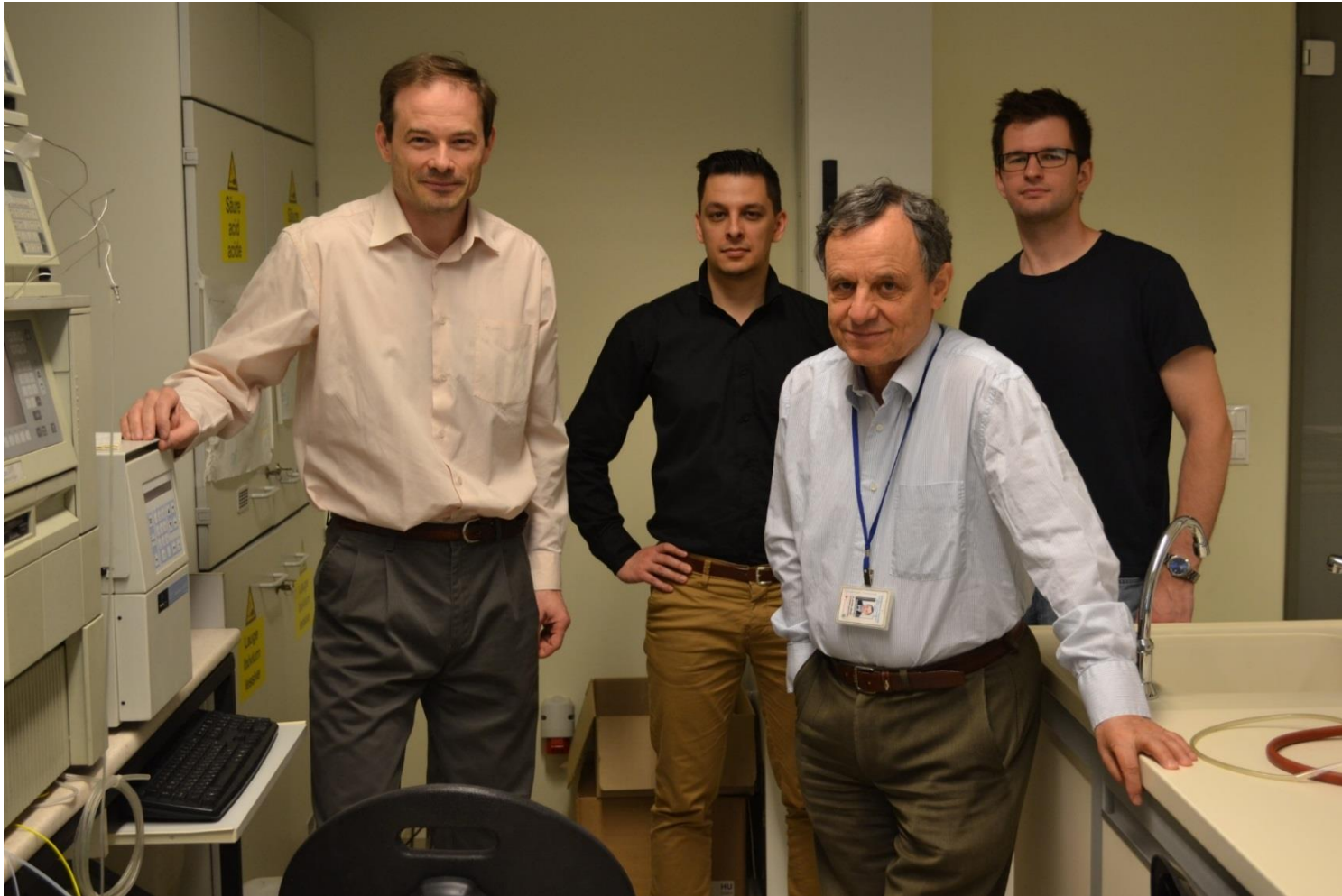
mtDNS deficiens sejtvonalak készítése



ρ^0 sejtekben megnő az ALR fehérje mennyisége



Köszönjük szépen a támogatást és a figyelmet!



MEDINPROT fehérjetudományi együttműködés:

Szarka András, Lőrincz Tamás, Mandl József, Balogh Tibor