**Szinergia összegző űrlap**

**1. Cím: A mitokondriális DNS mutációk hatása az oxidatív fehérje foldingra és a gyógyszertoxicitásra**

**2. Résztvevők:**

Név: **Szarka András**

Tudományos fokozat: Ph.D.

Beosztás: egyetemi docens, BME

e-mail: szarka@mail.bme.hu

Név: **Mandl József**

Tudományos fokozat: MTA rendes tagja

Beosztás: egyetemi tanár, SE

e-mail: mandl.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

**3. MedInProt program keretében és feltüntetésével született tudományos közlemények, bibliográfiai adatai:**

* Balogh T, Lorincz T, Stiller I, Mandl J, Banhegyi G, Szarka A The Level of ALR is Regulated by the Quantity of Mitochondrial DNA. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH x: p. x. DOI 10.1007/s12253-015-0020-y (2015)

Az öregedéssel is együttjáró mtDNS depléció hatását vizsgáltuk a mitokndriális oxidatív folding apparátus elemeire (MIA40, ALR). Eredményeink szerint a MIA40 fehérjeszintjére nem, de az ALR-ére jelentős hatással bír a mtDNS mennyiségének változása.

* Szarka A A béta-amiloid és a mitokondriális diszfunkció szerepe az Alzheimer-kór pathogenesisében IDEGGYOGYASZATI SZEMLE-CLINICANEUROSCIENCE 68:(7-8) pp. 222-228. (2015)

A mitokondriális diszfunkció és a megváltozott fehérje térszerkezet szerepe az Alzheimer-kór kialakulásában.

* Lorincz T, Jemnitz K, Kardon T, Mandl J, Szarka A Ferroptosis is Involved in Acetaminophen Induced Cell Death. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 21:(4) pp. 1115-1121. (2015)

A biotranszformáció mitokondriális redox állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata. Az új típusú, oxidatív sejthalál befolyásolása különböző antioxidáns kezelésekkel.

1. Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez *(max. 300 szó)****.***

A mtDNS-ben emelkedett számú mutációt tartalmazó mtDNS mutátor egér kapcsán nyert információk egyértelmű kísérletes kapcsolatot mutattak a megnövekedett számú szomatikus mtDNS mutáció, a respirációs lánc diszfunkció és az öregedő fenotípus között. Ismert tény, hogy az mtDNS mutációk, illetve a csökkent mennyiségű mtDNS-t tartalmazó sejtek száma a kor előrehaladtával nő. Mindkét esett bekövetkezte mitokondriális diszfunkcióhoz vezet. Feltételezhető, hogy a mtDNS károsodás során a fehérjék foldingja (mind az endroplazmás retikulum lumen, mind a mitokondriális intermembrán tér estében) károsodik. A folding károsodásával felszaporodhatnak a helytelen konformációjú fehérjék, amelyek ER és mitokondriális stresszhez, celluláris diszfunkcióhoz vezethetnek. A folyamatot egyelőre ismeretlen módon befolyásolhatja a gyógyszer biotranszformációból eredő fokozott ROS nyomás mind az ER-ben, mind a mitokondriumban (IMS). A mitokondriális ROS elimináció egyik főszereplőjéről a SOD1-ről már leírták, hogy aktivitása a CCS chaperonon keresztül szorosan összefügg a mitokondriális oxidatív folding apparátus és a mitokondriális respiráció megfelelő működésével.

Kutatásaink így közvetlenül kapcsolódnak a **Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban** elnevezésű MedinProt fókuszponthoz. Az öregedéssel együtt járó mtDNS mutáció szám növekedés, mtDNS mennyiség csökkenés respirációs diszfunkcióhoz és gyaníthatóan az oxidatív fehérje folding, a biotranszformáció elégtelenséghez vezethetnek. Kutatásaink során egyrészt mtDNS depletált rho nullás sejtvonalakon nyomon követtük a mitokondriális oxidatív folding apparátus tagjainak (MIA40, ERV1) kifejeződését (mRNS és fehérje szinten is). Megállapítottuk, hogy az ALR fehérje szintjét befolyásolja a mtDNS mennyisége. A biotranszformáció mitokondriális redox állapotra gyakorolt hatásának vizsgálata során kimutattuk, hogy az új típusú, oxidatív sejthalál a ferroptózis érintett a folyamatban. A folyamatot befolyásolni tudtuk különböző antioxidáns kezelésekkel.

1. Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit *(max. 300 szó).*

Az ALR fehérje fontos szerepet tölt be a mitokondriális biogenezis, fenntartás folyamatában, illetve a mitokondrium fiziológiás működésében. Ezen túl a mitokondriális oxidatív fehérjefolding apparátus fontos tagja. Az ALR fehérje közvetítésével csatornázódnak be a redukált fehérjékről érkező elektronok a mitokondriális elektrontranszfer láncba. Az ALR depléciója széles körben tanulmányozott, nem véletlen, hisz igen súlyos mitokondriális funkcióromlással jár együtt. Az ellentétes irányú folyamat, a mitokondriális elektrontranszfer lánc és a mitokondriális DNS (mtDNS) depléciójának hatása az ALR-re azonban mind a mai napig ismeretlen. A mitokondriális elektrontranszfer lánc és a mtDNS ALR szint szabályozásában betöltött szerepének felderítése végett mtDNS depletált sejtvonalakat hoztunk létre. A mtDNS depléciója nem okozott lényeges különbséget az ALR mRNS szintjében, azonban a fehérje szintje jelentős mértékben megemelkedett. Az ATP és a reaktív oxigénvegyületek szerepét az ALR fehérje szintjének szabályozásában kizártuk, mivel az eredeti anyasejtvonalakat különböző respirációs gátlószerekkel és szétkapcsoló szerrel kezelve nem változott meg az ALR fehérje kifejeződésének mértéke. A mtDNS depléció ALR fehérjeszintre gyakorolt hatása bizonyítottan nem máj specifikus, mivel a jelenséget két nem máj eredetű sejtvonalon is meg tudtuk figyelni. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy az mtDNS és/vagy egy(es) terméke(i) részt vesz(nek) az ALR fehérje kifejeződésének szabályozásában. Az ALR fehérje felszabályozása egy adaptív válaszreakció része lehet hiányos, vagy sérült mtDNS-sel, elektrontranszfer lánccal rendelkező sejtekben, amely segít megőrizni a mitokondrium szerkezeti integritását és fenntartani a membránpotenciált.

A biotranszformációs területen is sikerült eredményeket elérnünk. Az acetaminofen rendkívül reaktív metabolitja, a NAPQI igen gyorsan reagál a GSH-val, amely igen jelentős GSH depléciót eredményez. A NAPQI képződése és elsősorban mitokondriális fehérjékhez való kötődése különösen fontos szerepet játszik a sejthalál folyamatában. Acetaminofennel kezelt elsődleges májsejtek esetében ferrostatin-1 kezeléssel jelentős mértékben tudtuk növelni a sejtek túlélését. Eredményeink arra utalnak, hogy a nekroptózis és az apoptózis mellett, a harmadik programozott sejthalál típus, a ferroptózis is szerepet játszik az acetaminofen kiváltotta sejthalál folyamatában.

1. Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) *(max. 200 szó).*

A MedInProt szinergia program iniciálta korábbi (5 évvel ezelőtt véget ért) együttműködésünk újraindulását. A munka kezdete a régi ismeretség miatt zökkenőmentes volt. Szerencsére a közös munka során továbbgondoltuk az együttműködést és 2015 tavaszától egy újabb, ipari együttműködés is született a két munkacsoport között. A nehézség nem a programhoz köthető, logisztikai jellegű volt: a két kutatóhely között időnként problémát jelentett a minták gyors mozgatása, szállítása. Egy közös budapesti kampuszon egyszerűbben lehetett volna megoldani. A jövőben arra törekszünk, hogy a nagyobb egybefüggő folyamatok egy helyen kerüljenek kivitelezésre és inkább a kutatók mozogjanak. Természetesen ez műszeres korlátok miatt nem mindig megoldható.

1. Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. *(max. 200 szó)*

A program egyértelműen hiányt pótló. Kiválóan összehozta és összefogja a fehérjetudományi szakterület képviselőit. A konferenciák kimondottan sikeresnek mondhatóak, nagy érdeklődés mellett, valós párbeszédekkel kerültek megrendezésre. A légkör egyértelműen alkotói, a színvonala (előadások, perbeszédek, konstruktivitás) elérte, sőt sok esetben meghaladta a nemzetközi konferenciákét. A honlap jó, jól használhatóak a funkciói, egyetlen további javaslatunk lenne.

Javaslunk egy interaktívabb forumfelület kialakítását a MedInProt honlapon, ahol egyszerűbben tehetünk fel kísérleti, kutatási problémákkal kapcsolatos kérdéseket a hálózat tagjainak, illetve így könnyebben alakulhatnának ki jövőbeli együttműködések is.

***A szinergizmus szakmai fókuszpontjai, kiemelt kutatási témák****:*

1. *Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásos és daganatos megbetegedésekben,*
2. *NMR és MRI adta lehetőségek a fehérjék feltekeredésével kapcsolatos betegségek molekuláris hátterének megértésében,*
3. *Szabályozó fehérjék szerepe az öregedési folyamat(ok)ban,*
4. *Alkalmas nanorendszerek fejlesztése peptid- és fehérjealapú hatóanyagok stabilitásának és felszívódásának fokozása érdekében.*