

A MITOKONDRIÁLIS CIKLOFILIN D FEHÉRJE HIÁNYÁNAK NEUROPROTEKTÍV HATÁSAI; VIZSGÁLATOK BÉTA-AMILOIDOT TERMELŐ EGÉRMODELLBEN

Horváth Gergő¹, Horváth Mátyás¹, Tóth Krisztina¹, Sváb Gergely¹, Ádám Veronika¹, Tretter László¹

¹Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, MTA-SE Neurobiokémiai Kutatócsoport

Az Alzheimer-kórt a β -amiloid (A β) és a tau fehérjék felhalmozódása jellemzi. A betegség korai szakaszában az A β kapcsolódása a különböző mitokondriális fehérjékhez előidézhetheti a bioenergetikai funkciók romlását, az oxidatív stressz fokozódását ennek következtében neuron károsodást és sejtpusztulást eredményez. A mitokondriumban lévő ciklofilin D (CypD) fehérje a mitokondriális permeabilitás tranziciós pórus egyik fő regulátora. A mitokondriális pórus nyílását követően a sejt pusztulása következhet be. Agy mitokondriumon végzett kísérleteinkben a CypD fehérje génkiütésének neuroprotektív hatását vizsgáltuk kóros mennyiségű A β jelenlétében. Hipotézisünk szerint a CypD-KO-val keresztezett Alzheimer-kór egérmodellben kevésbé sérülnek a bioenergetikai paraméterek.

Kísérleteinket 4 fajta egér (vad törzs, Alz (Alzheimer-kór egérmodell-mutáns APP és mutáns PSEN1), CypD-KO és Alz/CypD-KO) agyából izolált mitokondriumokkal végeztük. A vizsgálataink során különböző légzési szubsztrátok mellett mértük a mitokondriális O₂ fogyasztást, az ATP-termelést illetve a H₂O₂-termelést.

Kísérleteink során csökkent O₂ fogyasztást és ATP-termelést tapasztaltunk az Alz-egerekben, ehhez a jelenséghez fokozott mitokondriális H₂O₂-termelés társult. Az Alz/CypD-KO hibrid bioenergetikai paraméterei jobbnak bizonyultak, mint az Alz-mintákké. Az Alz/CypD-KO mitokondriumok eredményei a CypD-KO-val voltak összemérhetők.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy az Alzheimer-kór egérmodellben a mitokondriumok működése károsodott, viszont a CypD fehérje kiütése javította a mitokondriumok bioenergetikai funkcióit. A vizsgálat alapján elmondható, hogy a CypD akár potenciális gyógyszer-célpont lehet a neurodegeneratív betegségekben kezelésben.

Támogatók: OTKA (NK 81983), TÁMOP (4.2.2./B-09/1), MTA (MTA TKI 2013), Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-III/6)