

## Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Mgr. Peter Polčic PhD. Evidenčné číslo projektu: APVT-20-01242

Názov projektu: Skupina „BH3-only proteínov z rodiny Bcl-2 v regulácii programovej bunkovej smrti: štúdium molekulárneho mechanizmu v kvasinkách

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Katedra biochémie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires - CNRS, Bordeaux, Francúzsko Vollum Institute, Oregon Health & Sciences University, Portland, OR, U.S.A.

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>Kissová I., Salin B., Schaeffer J., Bhatia S., Manon S. &amp; Camougrand N. (2007) Selective and non-selective autophagic degradation of mitochondria in yeast. <i>Autophagy</i> 3(4):329-336.</p> <p>Pevala V., Kolarov J. &amp; Polcic P. (2007) Alterations in mitochondrial morphology of <i>Schizosaccharomyces pombe</i> induced by cell-death promoting agents. <i>Folia Microbiol</i> 52(4):381-390</p> <p>Kiššová I, Deffieu M, Samokhvalov V, Velours G, Bessoule JJ, Manon S, Camougrand N. (2006) Lipid oxidation and autophagy in yeast. <i>Free Radic Biol Med.</i> 41(11):1655-61.</p> <p>Kiššová I, Plamondon LT, Brisson L, Priault M, Renouf V, Schaeffer J, Camougrand N, Manon S (2006) Evaluation of the roles of apoptosis, autophagy, and mitophagy in the loss of plating efficiency induced by Bax expression in yeast. <i>J Biol Chem.</i> 281(47): 36187-97</p> <p>Bim induces Bax-dependent cell death by inhibition of Bcl-XL when expressed in yeast. Drobcová B., Mentel M., Kiššová I., Kolarov J. &amp; Polčic P. – rukopis v príprave</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Výsledky objasňujú niektoré mechanizmy pôsobenia proteínov regulujúcich bunkovú smrť a autofágiu, čím prispievajú k pochopeniu dejov zahrnutých v patogenéze viacerých chorôb.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa: .....

Dátum: .....

# Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-20-01242

## Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Regulácia programovanej bunkovej smrti proteínmi z rodiny BCL-2 je kľúčový krok v rozhodovaní o prežívaní cicavčích buniek a poruchy v tejto regulácii bývajú príčinami mnohých závažných ochorení. Molekulárne mechanizmy, ktoré sú podstatou tejto regulácie stále zostávajú nepochopené. Cieľmi tohto projektu bolo exprimovať proteíny z tejto rodiny v kvasinkách, a s pomocou tohto modelového systému študovať vzájomné interakcie vybraných proteínov tejto rodiny a interakcie proteínov tejto rodiny s mitochondriami. Špecificky sme sa podujali zodpovedať tieto otázky: Iniciujú regulačné pro-apoptotické proteíny BCL-2 rodiny („BH3-only“ proteíny) apoptózu aktiváciou pro-apoptotických Bcl-2 proteínov s viacerými BH doménami (Bax a Bak) alebo inhibíciou anti-apoptotických proteínov (Bcl-XL a Bcl-2)? a Ktoré mitochondriálne komponenty sú potrebné pre funkciu pro-apoptotických členov proteínovej rodiny BCL-2? Podarilo sa nám ukázať, že expresia „BH3-only“ proteínov z rodiny BCL-2 - indukuje v kvasinkách bunkovú smrť, ktorá je závislá na prítomnosti multidoménoých pro-apoptotických aj anti-apoptotických proteínov, a ktorá funkčne kopiruje situáciu v živočíšnych bunkách. Ukázali sme že mechanizmom indukcie bunkovej smrti týmito proteínmi je inhibícia anti-apoptotických proteínov Bcl-XL a Bcl-2, ktorá vedie k uvoľneniu aktivity pro-apoptotických proteínov Bax a Bak. Na príklade reprezentanta „BH3-only“ proteínov Bim-u sme ukázali, že „BH3-only“ proteíny sú translokované do mitochondriálnych membrán, kde vytvárajú komplex. Rovnaký kvasinkový modelový systém sme použili na testovanie účasti mitochondriálnych komponentov v procese BCL-2 proteínmi indukovanej bunkovej smrti. Ukázali sme že napriek tomu, že bunková smrť je sprevádzaná zmenou morfológie mitochondrií, proteíny zodpovedné za fúziu a delenie mitochondrií ako aj funkčný autofagický aparát nie sú potrebné pre bunkovú smrť. Štúdium autofágie mitochondrií ako mechanizmu podieľajúceho sa na bunkovej smrti a skúmanie procesu autofágie ako takej viedlo ku charakterizácii viacerých základných črt špecifickej autofágie mitochondrií - mitofágie.

## Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Regulation of programmed cell death by proteins of the BCL-2 family represents a key step in decision-making between survival and death in mammalian cells. Defects in this regulation step are implicated in pathogenesis of numerous serious diseases. Molecular mechanisms that underlie the action of BCL-2 proteins remain to be understood. The aim of this project was to study interactions between proteins of the BCL-2 family, as well as interactions between BCL-2 proteins and mitochondria, using yeast cells expressing these mammalian proteins as a model. We set specifically to address these questions: Do the „BH3-only“ proteins of the BCL-2 family induce cell death by direct activation of multi-domain proapoptotic proteins (Bax, Bak) or by inhibition of antiapoptotic proteins (Bcl-XL, Bcl-2)? and Which mitochondrial components are required for the function of proapoptotic Bcl-2 family members? We have shown that „BH3-only proteins induce cell death by inhibition of antiapoptotic proteins Bcl-XL and Bcl-2, which in turn leads to release of the Bax and Bak activity. Studying Bim as the representative of „BH3-only“ proteins, we have shown that „BH3-only“ proteins are translocated and integrated to the mitochondrial membranes where they create a complex. The same model system was used to test which mitochondrial components are involved in the process of cell death induced by BCL-2 proteins. We have shown that although mitochondria change their morphology dramatically during cell death, proteins required for mitochondrial fission and fusion as well as autophagic machinery are not required for cell death. Investigation of involvement of autophagy in the mechanisms of cell death as well as investigation of basic mechanisms of autophagy led to characterization of basic features of mitochondria specific autophagy - mitophagy.

Podpis riešiteľa: .....