

**The role of sirtuins in the aging of skeletal muscle and brain with the  
molecular adaptation to exercise**

**2009.01.01-2012. 12.31.**

A tervezett kutatási célt a pályázat segítségével sikerült megvalósítani, de az új ismeretek birtokában újabb ismeretlen jelenségekbe ütköztünk. Korábban kimutattuk, hogy a rendszeres testedzés csökkenti a DNS sérülés nagyságát a sejtmagban, s azt feltételeztük, hogy ez nagyon fontos jelenség, mely szerepet játszhat a testedzéssel együtt járó széles körű prevencióban.

Megvizsgáltuk, hogy a rendszeres testedzés képes-e befolyásolni a kisagyban az öregedés mértékét, elsősorban a sirtuinokra és az acetilált lizin csoportokra fókuszálva (Marton és mtsai 2010). Kimutattuk, hogy öregedéssel csökken a SIRT1 aktivitása, és nő az acetilált lizin mennyisége a patkányok kisagyában.

Hasonló eredményt figyeltünk meg a hippocampusban is (Koltai és mtsai 2011). Ellenben az agy esetében azt is kimutattuk, hogy a 8-oxoG javítását végző OGG1 acetilációja csökken öregedésre, ami jól magyarázhatja az öregedéssel együtt járó emelkedést a DNS sérülés mértékében (Koltai és mtsai 2011). Az OGG1 esetében elképzelhető, hogy egyes sirtuinok negatívan befolyásolják az OGG1 aktivitását.

Elképzeléseink szerint a rendszeres testedzés komplex hatásain keresztül - melyekben szerepet kap a testedzés kedvező hatása a sirtuinokra és az oxidatív stresszre - csökkenti az Alzheimer betegség előfordulását (Radak és mtsai 2010).

Hipotézis cikkünkben pedig az elemeztük, hogy a guanin oxidációja és az OGG1 funkciója mennyire komplex módon hat a sejtekre (Radak és Boldogh 2010).

A 2011-es évben több jelentős vizsgálatot sikerült befejeznünk, és több felkérést is kaptunk 'review' cikkek írására, melyhez értelemszerűen felhasználtuk saját vizsgálatainkból származó adatainkat, mely mérési eredmények egy részét a jelen OTKA pályázat támogatásából tudtunk finanszírozni. Humán vizsgálatunkban bebizonyítottuk, hogy a 8-oxoG típusú sérülés javításáért felelős OGG1 enzim *in vivo* körülmények között is acetilálódik (mely aktivációt jelent ennél az enzimmél), és ennek mértéke jelentősen csökken az életkorral

(Bori és mtsai 2012). Kimutattuk, hogy a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a DNS sérülés nagyságát az időseknél és növeli az OGG1 acetilációját. Azt is kimutattuk, hogy időseknél, csökken az adaptáció az oxidatív stresszre. Állat vizsgálatinkban hasonló eredményt kaptunk az OGG1-re vonatkozóan a hippocampusból öregedés és testedzés hatására, mint a humán vázizomban (Koltai mtsai 2011). A patkány vizsgálatnál azonban bebizonyítottuk, hogy a testedzésre kialakuló neurogenesis független a Morris Maze tesztben mért agyi funkciótól.

Sikerült kimutatnunk azt is, hogy a SIRT1 szerepet játszik a vázizomban a mitokondriális biogenesis folyamatában, és a testedzéssel csökkenthető az életkorral együttjáró hanyatlás a mitokondriumok biogenesisében (Koltai és mtsai 2012). Jelenleg több cikkünk van bírálat alatt, melyben a rezveratrol és testedzés hatásait vizsgáltuk a SIRT1 hatásmechanizmusán keresztül a mitokondriális biogenesis folyamatára (Hart és mtsai benyújtva a/b, Sarga és mtsai). A Molecular Aspects of Medicine folyóirat 2011-ben összefoglaló cikket kért tőlünk a témában (Radak és mtsai 2011). Továbbá meghívást kaptunk egy átfogó, nagy terjedelmű összefoglaló cikk írására az Antioxidant Redox Signaling folyóiratba, mely rövidesen megjelenik (Radak és mtsai 2013). A Free Radical Biology and Medicine nevű lapban hamarosan szintén meghívásos review jelenik meg a tollunkból a pályázat témájában (Radak és mtsai 2013).

Összességében elmondható, hogy a jelenlegi OTKA pályázat segítségével eredményes munkát végzett az Intézetünk, hiszen eddig **12** cikk jelent meg, melyekben szerepelt, hogy a tudományos munka OTKA pályázati támogatás segítségével valósult meg. Ezen cikkek összesített impakt faktora **62,0**. A benyújtott és bírálat alatt levő további három cikk várhatóan több mint 10 újabb impakt faktort jelent majd.

Nagy elkeseredésünkre az OTKA ennek ellenére nem támogatta a 2012-ben benyújtott új pályázatunkat, melynek segítségével az előző munkáinkat folytattuk volna. Nagyon fontos megjegyezni ezen a ponton, hogy a Sporttudományhoz, a Sporttudományi Doktori Iskola tudományos munkájához kapcsolódó egyéb forrás jelenleg nincs hazánkban.

#### **A pályázat segítségével született cikkek:**

1. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, Nyaks C, **Radak Z**. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. **Mechanism Ageing Development 2010, 131: 21-28**

**IF. 4.4**

2. **Radak Z**, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. Exercise plays a preventive role against Alzheimer disease. **J Alzheimer Disease** 2010; 20: 777-783  
**IF: 3.8**
3. Marton O, Koltai E, Nyakas C, Bakonyi T, Zenteno-Savin T, Kumagai S, Goto S, **Radak Z**. Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. **Biogerontology** 2010 11:679-86.  
**IF. 2.8**
4. **Radak Z**, Boldogh I. 8-oxo-7,8-dihydroguanine: Link to gene expression, aging and defense against oxidative stress. **Free Radical Biol. Med.** 2010. 49:587-96.  
**IF. 6.0**
5. **Radak Z**, Bori Z. Koltai E, Fatouros I, Jamurtas A, Douroudos I, Terzis G, Nikolaidis M, Chatzinikolaou A, Sovatzidis A, Kumagai S, Naito H, Boldogh I. Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA-glycosylase activity is modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle. **Free Radical Biol. Med.** 2011, 51:417-423  
**IF. 5.8**
6. Koltai E, Zhao Z, Lacza Z, Cselenyak A, Vacz G, Nyakas C Boldogh I, Ichinoseki-Sekine N, **Radak Z**. Combined Exercise and IGF-1 supplementation induces neurogenesis in old rats, but do not attenuate age-associated DNA damage. **Rejuvenation Res.** 2011, 14:585-596  
**IF. 4.2**
7. **Radak Z**, Zhao Z, Goto S, Koltai E. Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. **Molecular Aspects of Medicine** 2011: 32:305-315  
**IF. 10.4**
8. **Radak Z**, Naito H, Taylor W, Goto S. Nitric oxide: Is it the cause of muscle soreness? **Nitric Oxide: Biology and Chemistry** 2012, 26:89-94.  
**IF: 3.6**
9. Bori Z, Zhao Z, Koltai E, Fatouros I, Jamurtas A. Douroudos I Terzis G Chatzinikolaou A, Sovatzidis, A Draganidis D, Istvan Boldogh, **Radak Z**. The Effects of Aging, Physical Training, and a Single Bout of Exercise on Mitochondrial Protein Expression in Human Skeletal Muscle. **Exp. Geront.** 2012: 47:417-424  
**IF: 3.8**

10. Koltai E, Hart N, Taylor AW, Goto S, Ngo JK, Davies KJA and **Radak Z**. Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. **American J. Physiology**. 2012, **303(2):R127-134**  
**IF: 3.2**
11. **Radak Z**, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: The balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. **Antioxidant Redx. Signaling**. in press  
**IF: 8.4**
12. **Radak Z**, Koltai E, Taylor AW, Higuchi M, Kumagai S, Ohno H, Goto S, Boldogh I, Redox regulating sirtuins in aging, caloric restriction and exercise. **Free Radical Biology and Medicine**. in press  
**IF.5.6**