

dc_1961_21

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**Mitokondriális szubsztrát-szintű foszforiláció: a hipoxiás sejtek
megmentésétől egy ígéretes rákos célpontig**

Dr. Christos Chinopoulos



Semmelweis Egyetem

Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

Biokémiai Tanszék

Budapest, 2022

Tartalomjegyzék

<u>I. Bevezetés</u>	3
<u>II. Célkitűzések</u>	6
<u>III. Felhasznált szövegek és módszerek</u>	7
<u>IV. Eredmények és következtetések</u>	8
<u>V. Összefoglalás</u>	10
<u>VI. A szerző közleményei</u>	11
<u>VI.1. Az értekezésben tárgyalt munkából született közlemények</u>	11
<u>Lektorált közlemények</u>	11
<u>Tudományos ismeretterjesztés</u>	16
<u>VI.2. A szerző további, az értekezésben nem tárgyalt munkáiból született közleményei</u>	16
<u>Lektorált közlemények</u>	16
<u>VI.3. A szerző közleményeinek tudományometriai adatai</u>	25
<u>VII. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása</u>	26
<u>Mint vezető kutató</u>	26
<u>Mint senior társkutató</u>	28
<u>VIII. Köszönetnyilvánítás</u>	28

I. Bevezetés

Az elfogyasztott táplálék és a belélegzett levegő útja a mitokondriumokban található - itt zajlik ugyanis az energia kinyerése és az építőelemek hasznosítása, mely az általunk ismert élet fenntartását lehetővé teszi. A mitokondrium viszont sokkal több, mint csupán a „sejt erőműve”; egy olyan kettős membrán borítású szerkezeti és működési egységet képvisel, amely számos fiziológiás és patológiás eseményben szerepet játszó sejtfunkciót egyesít, a bioenergetikához kapcsolva azokat. Például a citoszolikus $[Ca^{2+}]$ -szint változása számos intracelluláris folyamatot befolyásol, és ez nagyrészt a mitokondriumok által valósul meg: a membránpotenciáljuk, a kalcium transzportfolyamatokhoz való térbeli közelségük, a pH-juk és az anorganikus foszfát koncentrációja révén - ez utóbbit belső mitokondriális mechanizmusok nagymértékben befolyásolják. A sejt kölcsönös interakcióban van a mitokondriumokkal: egy celluláris stresszhatás megterheli a mitokondriumokat, és hasonlóképpen, egy mitokondriális stresszor a sejt teljes állapotára hatással lesz.

A mitokondriumok sokféleképpen vizsgálhatóak; egy fontos különbség, hogy a természetes környezetükben, rendszerint „in situ”-nak nevezett körülmények között vizsgáljuk őket, vagy izolálva. Utóbbi esetben több kísérleti protokoll alkalmazható, viszont az izolált mitokondriumokat a citoszolikus környezetet utánzó pufferekben kell szuszpendálni, aminek a kutató képzelőereje, tudása, képességei határt szabnak. In situ mérések esetén az elvégezhető kísérletek repertoárja kisebb, illetve technikailag nagyobb kihívást jelentenek, de ezek hitelesebb eredményeket szolgáltatnak, mert ilyenkor a perimitokondriális környezet nem egy manipulált paraméter.

A jelölt tudományos pályafutását akkor kezdhette meg, amikor dr. Tretter László meghívására csatlakozott az Ádám Veronika professzor asszony vezette munkacsoporthoz, ahol izolált idegvégződések, úgynevezett „szinaptoszómák” vizsgálatával foglalkozott. Ezek az agy homogenizálása során lefűződött idegvégződések, melyeket differenciál centrifugálással lehet tovább tisztítani. A szinaptoszómák általában egy vagy több in situ mitokondriumot tartalmaznak, így kiváló eszközül szolgálnak a mitokondriumok patofiziológiai eseményekben betöltött szerepének felderítéséhez. A jelölt a végpontos luciferin-luciferáz módszer beállítását és szinaptoszómális ATP- és ADP-szintek mérését kapta feladatául. Ezek alkalmazásával hozzájárult annak leírásához, hogy az oxidatív stressz felerősíti

a depolarizáció-indukált kalcium szignált a szinaptoszómákban. Később a membránpotenciál ($\Delta\Psi_m$) mérését is elsajátította *in situ* mitokondriumokban. Ennek segítségével érthetővé vált, hogy az oxidatív stressz a $\Delta\Psi_m$ -t a citromsavciklus egy kritikus enzimjének, nevezetesen az α -ketoglutarát dehidrogenáz komplexnek (KGDHC) a gátlásán keresztül csökkenti. Mindebből kiindulva a jelölt feltérképezte az oxidatív stressz akut hatásait számos bioenergetikai paraméterre izolált idegvégződésben, mely elegendő mérési adatot, illetve közleményt eredményezett a PhD-fokozat megszerzéséhez.

Posztdoktori évei alatt a jelölt érdeklődése a mitokondriális permeabilitási tranzíció felé fordult. Ez a jelenség stresszhatásnak kitett mitokondriumokban lép fel, és egy pórus összeszerelődése következtében a permeabilitás hirtelen növekedésével jár a víz és az 1500 Daltonnál kisebb méretű oldott anyagok számára. A jelölt Semmelweis Egyetemre visszatérését követően a pórus felépítésében részt vevő fehérje (vagy fehérjék) azonosítása is kutatásának tárgyát képezte, amit később a Lendület pályázat keretében az MTA támogatott. A projekt eredményeként kiderült, hogy az adenin nukleotid transzlokáz (ANT) 1-es izoformája képezi a pórus feszültség-szenzorát. A pórus összetevőinek azonosítása az elmúlt 10 évben heves nemzetközi vita tárgyát képezte, kiemelkedően magasan kvalifikált kutatók részvételével, akik viszont nem osztották azt a véleményt, miszerint az ANT fontos szerepet tölt be a pórus alkotásában. Ezzel szemben a jelölt eredményeit alátámasztja, hogy éppen az elmúlt évben egy kimagasló színvonalú laboratórium igazolta az ANT szerepét a pórus felépítésében.

Az ANT aktivitásának kinetikai monitorozására nem állt rendelkezésre aránylag egyszerű, online mérési módszer a szakirodalomban. A jelölt ANT iránt mutatott érdeklődése arra indította őt, hogy felállítson egy fluoreszcencián alapuló, online módszert ennek detektálására. Így egy új perspektíva nyílt meg, melyben az ANT aktivitása és működési iránya jól definiált kísérleti körülmények között modellezhetővé, megbecsülhetővé vált. Ez fordulópontot jelentett, mert hamar kiderült, hogy a mitokondriális F_0 - F_1 ATPáz és az ANT a működési irányuk tekintetében nincsenek szükségszerűen szinkronban. Így felmerült a kérdés: amikor a mitokondriális F_0 - F_1 ATPáz ATP-t hidrolizál, és miközben az ANT ATP-t szállít ki a mitokondriumból, honnan származik az ATP? Az oxidatív foszforiláció nem lehet az ATP forrása, hiszen ennek az útvonalnak a gátoltsága vezet F_0 - F_1 ATPáz ATP-t fogyasztó működéséhez. A glikolízisből sem származhat ATP, mivel az ANT

az ATP-t a mátrixból a citoszolba szállító módban működik. A jelölt felfedezte, hogy a szukcinát-CoA ligáz által megvalósított mátrix szubsztrát-szintű foszforilációból (mSLP) származó ATP teszi lehetővé az F_0 - F_1 ATPáz ATP-t hidrolizáló és az ANT ATP-t a mitokondriumból kifelé transzlokáló tevékenységét. Ezen elképzelést több úton is sikerült bizonyítani: kollaborációban egy japán intézettel Kumamoto-ban, akik kettő, a szukcinát-CoA ligáz komponenseire nézve transzgénikus egérmodellt állítottak elő, és a dán Rigshospitalet közreműködésével, akik az enzimre nézve deficiens fibroblasztokat szolgáltattak, Feröer-szigeteki lakosokból. Ez a felfedezés vezetett a következő kérdésfelvetéshez: a szukcinát-CoA ligáz az mSLP fenntartásához szukcinil-CoA-t igényel, amit egy NAD^+ -dal működő enzim, a KGDHC állít elő. De ha az mSLP valóban az oxidatív foszforilációtól függetlenül termel ATP-t, milyen metabolikus útvonal szolgáltat NAD^+ -ot a KGDHC-nak? Az elmúlt években a jelölt és csoportja olyan mitokondriális útvonalak leírásával foglalkozott, melyek nem-oxidatív úton NAD^+ -ot bocsánata a KGDHC rendelkezésére. Emellett olyan utakat is megvizsgáltak, melyek elősegítik vagy gátolják ezen tengely azon funkcióját, hogy NAD^+ -dal támogassa az mSLP általi ATP-termelést.

Végső soron ez az útvonal képes fenntartani a mitokondriális ATP-termelést oxidatív foszforiláció hiányában is, jóllehet annál jóval alacsonyabb fluxust biztosít. Működése így előnyös lehet az egészséges sejtek túlélése szempontjából hipoxia esetén. Hasonlóképpen ez az útvonal lehet az energianyerés módja szolid tumorsejtekben, melyek növekedési sebessége meghaladja a vaszkularizációt, így intratumorális hipoxia léphet fel. A jelölt szakmai pályafutásának hátralévő részét azon feltevés vizsgálatával tervezi tölteni, miszerint szolid tumorokban az mSLP az energianyerés módja. Ezzel egy új kemoterápiás célpontot fedne fel, illetve az enzim farmakológiai gátlószereinek fejlesztésében is részt venne; ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy a szukcinát-CoA ligázra nézve specifikus, magas affinitású farmakológiai ligand jelenleg nem áll rendelkezésre.

Nem szabad azonban megfeledkezni arról, hogy az mSLP egy fiziológiás folyamat; így ha farmakológiai szerekekkel gátoljuk annak érdekében, hogy a tumor energianyerő kapacitását korlátozzuk, a gátlás az egészséges szövetekben mellékhatásokat fog eredményezni. Ennek a felderítéséhez a jelölt megpróbálta jellemezni az mSLP kapacitását különböző emberi szövetekben. Beszámolt arról, hogy felnőtt emberi agyban a szukcinát-CoA ligáz és a KGDHC kizárólag neuronokban expresszálódnak. Ez a következő elgondolásokhoz vezet: i) mivel mindkét enzim kritikus szerepet tölt be a

citromsavciklusban, a felnőtt emberi agy nem-neurális sejtjeiben a ciklus feltehetőleg nem úgy működik, mint ahogy eddig ismertük; ii) amennyiben korlátozható az emberi agyra, az mSLP potenciális gátlása nem feltétlenül jár súlyos mellékhatásokkal: például egy glioblastoma érzékeny lehet az mSLP gátlására, míg a gliasejtekből álló egészséges agyi parenchyma kevésbé reagál rá; iii) mivel egér agyban nem találtunk különbséget az enzimek expressziójában a különféle sejtípusok között, így azok a laboratóriumi rágszálókból származó, emberre extrapolált következtetések, melyeket az alapvető bioenergetikai paraméterek befolyásolnak, érvényüket veszítik.

A jelölt emellett tervezi összehasonlítani a mitokondriális fehérjék expresszióját tumoros és egészséges humán mintákban. Ennek a célnak a megvalósításában a közelmúltban létrehozott RPPA létesítmény lesz segítségére, melynek ő a projektvezetője (<http://rppa.hu>).

II. Célkitűzések

- 1) Az ANT által mediált mitokondriális ATP-ADP csere sebességének kinetikai becslésére alkalmas módszer fejlesztése
- 2) Az ANT működési irányának meghatározására alkalmas bioszenzor teszt fejlesztése
- 3) Az F_0 - F_1 ATPáz és az ANT működési irányában megfigyelhető szinkronhiány leírása
- 4) Annak igazolása, hogy a szukcinát-CoA ligáz kritikus szerepet tölt be az ATP-termelés szempontjából, amikor oxidatív foszforiláció hiányában az F_0 - F_1 ATPáz fordított módban működik, az ANT irányában ellenben nem fordul meg
- 5) További útvonalak azonosítása, melyek akadályozzák vagy segítik az mSLP működését anoxiában, illetve a mitokondriális légzési lánc farmakológiai gátlása mellett
- 6) Az mSLP-ben és további mitokondriális útvonalakban részt vevő enzimek sejtspecifikus expressziójának jellemzése felnőtt humán agyban

III. Felhasznált szövetek és módszerek

- Mitokondriumok izolálása egér, nyúl, patkány, tengerimalac, illetve galamb egészséges szöveiteiből (máj, szív, agy, izom, vese, bél)
- Mitokondriumok izolálása friss humán izombiopsziás mintákból
- Mitokondriális kompartmentek (mitokondriális belső membrán, kontakt helyek, mátrix) szubfrakcionálása differenciál ultracentrifugálás segítségével
- Szinaptoszómák izolálása egér, patkány, tengerimalac és kutya agyból
- Fehérjeextrakció egér máj, szív, agy, izom, vese szövetekből, illetve humán tumoros és egészséges agyszövetből
- Transzgenikus egértörzsek előállítása és/vagy felhasználása
- Sejtenyésztés (humán fibroblaszttenyészet, valamint számos humán, makákó és egér eredetű rákos sejtvonal)
- Egyrétegű sejtenyészetek vizsgálata epifluoreszcens és konfokális képalkotással (Ca^{2+} -, Mg^{2+} -, feszültségérzékeny fluoreszcens festékek segítségével, pH-érzékeny képalkotás)
- Fordított fázisú fehérje array (RPPA)
- Enzimkinetikai mérések (enzimek, elektrontranszportlánc komplexei)
- ANT működési irányának detektálása (*a jelölt által fejlesztett módszerrel*)
- ATP/ADP cseretranszport sebességének mérése (*a jelölt által fejlesztett módszerrel*)
- Mitokondriális bioenergetikai protokollok (oxigénfogyasztás, mitokondriális membránpotenciál, mátrix pH, NAD(P)H autofluoreszcencia, Ca^{2+} - és P_i -leadás és -felvétel, Na^+ -felvétel, mitokondriális duzzadás, fényszórás, kinon tartalom redox állapotának meghatározása)
- Elektronmikroszkópia (transzmissziós módban és energiaszűréssel)
- ADP és ATP luminometriás, végpontos mérése a luciferin-luciferáz módszerrel

- Citokróm c detektálás ELISA módszerrel
- NAD^+ és NADH detektálása végpontos autofluoreszcencia mérésével
- Western blot
- Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
- Reaktív oxigénszármazékok detektálása
- Sejtenyészetek vizsgálata kombinált image-patch clamp módszerrel
- Sejtkultúrák transzfekciója
- Oxigénfogyasztás és extracelluláris savasodás sebességének mérése sejtkultúrákban
- Immuncitokémiai kísérletek sejtenyészetekben
- Génexpresszió-módosítás siRNS-sel és CRISPR technológiával sejtkultúrákban
- *In situ* mitokondriumok morfológiás és volumetriás analízise „thinness ratio” (vékonyaság-arány) technikával
- Statisztikai módszerek kvantitatív analízishez

IV. Eredmények és következtetések

1) A jelölt kifejlesztett egy eljárást az ANT által mediált ADP-ATP csere kinetikai mérésére. Ez az extramitokondriális Mg^{2+} -koncentráció detektálásán alapul, mely a Mg^{2+} -kötést leíró standard egyenletek segítségével átalakítható [ADP] és [ATP] értékekké. A módszer használható izolált mitokondriumokon, permeabilizált sejteken és szövethomogenizátumok esetében is. Bár már ezelőtt is rendelkezésre álltak az adenin nukleotidok mérésére szolgáló eljárások az irodalomban, ezek mind végpontos módszerek, illetve technikai korlátaik, vagy egyéb akadályaik vannak. A jelölt által kidolgozott módszer egyszerűségét és alkalmazhatóságát elsősorban az szemlélteti, hogy a bioenergetikai vizsgálatokra alkalmas, biológiai mintákban fluoreszcenciát generáló és detektáló új generációs műszerek beépített protokolljai között is szerepel.

2) A jelölt kidolgozott egy bioszenzor tesztet az adenin nukleotid transzlokáz (ANT) működési irányának detektálására, és ennek kiterjesztéseként a szukcinát-CoA ligáz által katalizált reakció irányának meghatározására. A teszt azon alapul, hogy az ANT működése elektrogén, mivel 1 ATP⁴⁻ molekulát cserél ki 1 ADP³⁻ molekulára. Tekintve, hogy a mitokondrium belső membránja - melybe az ANT is be van ágyazva -, a mátrix felől negatívan töltött, az ANT „normál irányú” működése során, a transzport gátlása egy ANT inhibitorral a membránpotenciál ($\Delta\Psi_m$) növekedéséhez vezet. Hasonlóképpen, az enzim „fordított irányban” való működése esetén a gátlószer a $\Delta\Psi_m$ csökkenését eredményezi.

3) A jelölt az általa kifejlesztett két módszer segítségével megállapította, hogy a mitokondriális F₀-F₁ ATPáz és az ANT működési iránya nincs feltétlenül szinkronban, és a szukcinát-CoA ligáz által termelt ATP el tudja látni mind az F₀-F₁ ATPáz fordított irányú működését, mind az ANT mitokondriumból ATP-t exportáló tevékenységét. Ezzel kapcsolatban négy, az ATP/ADP arány és a $\Delta\Psi_m$ által meghatározott matematikai tér került leírásra, melyeket 'A', 'B', 'C' és 'D' térnek nevezünk. A szukcinát-CoA ligáz ATP-termelő képessége a 'B' térben képes tartani a mitokondriumokat a légzési lánc gátoltsága esetén azáltal, hogy bár korlátozott mértékben, de képes fenntartani a metabolizmust molekuláris oxigén hiánya mellett is.

4) A felfedezés, hogy az mSLP oxidatív foszforiláció hiányában is képes ATP előállítására a mátrixban, maga után vonta annak tanulmányozását, hogy mely útvonalak termelnek NAD⁺-ot a KGDHC számára, ez az enzim állítja elő ugyanis a szukcinát-CoA ligáz működéséhez szükséges szukcinil-CoA-t. Ezen munka során a jelölt felderítette i) a KGDHC kritikus szerepét az mSLP fenntartásában a légzési lánc gátoltsága mellett, és ii) a mátrix diaforázok hozzájárulását a KGDHC NAD⁺-ellátottságához.

5) Figyelembe véve, hogy a NADH-oxidációhoz és mSLP-hez vezető reakciókat számos egyéb útvonal befolyásolja, a jelölt feltérképezte ezek jellegét és hatásuk mértékét. Megállapította, hogy az mSLP erősségét elsősorban a 2-ketobutirát és a GABA katabolizmusának termékei határozzák meg.

6) Amint kiderült, hogy az mSLP a hipoxiát vagy akár anoxiát megtapasztaló sejtekben az ATP-termelés eszközüül szolgál, részben tehermentesítve ezzel a glikolízist, a reakció jelentősége a hipoxiás károsodás elkerülésében nyilvánvalóvá vált. Ugyanígy ez a mechanizmus megmagyarázhatja a szolid

tumorok azon képességét, hogy olyan kedvezőtlen mikrokörnyezeti körülmények között is növekedjenek, amit a neopláziát elősegítő hipoxia jellemez. Annak eldöntéséhez, hogy a szukcinát-CoA ligáz egy metabolikus kemoterápiás célpont lehet-e, a jelölt vizsgálja az mSLP-ben részt vevő - de nem csak arra korlátozódó - mitokondriális enzimek sejtspecifikus expresszióját humán szövetekben. Ennek során felfedezte, hogy a felnőtt emberi agy erős különbségeket mutat a szukcinát-CoA ligáz és a különböző KGDHC izoformák aleggységeinek expressziójában.

V. Összefoglalás

A jelölt kifejlesztett egy módszert az ANT által mediált ADP-ATP csere kinetikai nyomon követésére, és egy bioszenzor tesztet a működési irányának meghatározására. Ezen két módszer segítségével megállapította, hogy a mitokondriális F_0-F_1 ATPáz és az ANT működési iránya nincs feltétlenül szinkronban, és a szukcinát-CoA ligáz által termelt ATP el tudja látni mind az F_0-F_1 ATPáz fordított irányú működését, mind az ANT mitokondriumból ATP-t exportáló tevékenységét. Ezzel kapcsolatban négy, az ATP/ADP arány és a $\Delta\Psi_m$ által meghatározott matematikai tér került leírásra, melyeket 'A', 'B', 'C' és 'D' térnek nevezünk. A szukcinát-CoA ligáz ATP-termelő képessége a 'B' térben képes tartani a mitokondriumokat a légzési lánc gátoltsága esetén azáltal, hogy bár korlátozott mértékben, de képes fenntartani a metabolizmust molekuláris oxigén hiánya mellett is. Másfelől ez maga után vonta annak tanulmányozását, hogy mely útvonalak termelnek NAD^+ -ot a KGDHC számára, ez az enzim állítja elő ugyanis a szukcinát-CoA ligáz működéséhez szükséges szukcinil-CoA-t. Ezen munka során a jelölt felderítette i) a KGDHC kritikus szerepét az mSLP fenntartásában a légzési lánc gátoltsága mellett, és ii) a mátrix diaforázok hozzájárulását a KGDHC NAD^+ -ellátottságához. Továbbá tekintve, hogy a NADH-oxidációhoz és az mSLP-hez vezető reakciókat számos egyéb útvonal befolyásolja, a jelölt feltérképezte ezek jellegét és hatásuk mértékét. Megállapította, hogy az mSLP erősségét a 2-ketobutirát és a GABA katabolizmusának termékei nagymértékben meghatározzák. Végezetül, amint kiderült, hogy az mSLP képes ATP előállítására hipoxia vagy anoxia során, a reakció jelentősége a hipoxiás károsodás elkerülésében nyilvánvalóvá vált. Ugyanígy ez a mechanizmus megmagyarázhatja a szolid tumorok azon képességét, hogy olyan kedvezőtlen mikrokörnyezeti körülmények között is növekedjenek, amit a neopláziát elősegítő hipoxia jellemez. Annak eldöntéséhez, hogy a szukcinát-

CoA ligáz egy metabolikus kemoterápiás célpont lehet-e, a jelölt vizsgálja az mSLP-ben részt vevő - de nem csak arra korlátozódó - mitokondriális enzimek sejtspecifikus expresszióját humán szövetekben. Ennek során felfedezte, hogy a felnőtt emberi agy erős különbségeket mutat a szukcinát-CoA ligáz és a különböző KGDHC izoformák alegységeinek expressziójában - ezzel a jelölt azt is előirányozta, hogy a tankönyvi biokémiai ismeretek minden sejtre történő változatlan alkalmazása felülbírálásra szorul.

VI. A szerző közleményei

VI.1. Az értekezésben tárgyalt munkából született közlemények

Lektorált közlemények

1: **Chinopoulos C.** The Mystery of Extramitochondrial Proteins Lysine Succinylation. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 4;22(11):6085. doi: 10.3390/ijms22116085. PMID: 34199982; PMCID: PMC8200203.

2: **Chinopoulos C.** From Glucose to Lactate and Transiting Intermediates Through Mitochondria, Bypassing Pyruvate Kinase: Considerations for Cells Exhibiting Dimeric PKM2 or Otherwise Inhibited Kinase Activity. *Front Physiol.* 2020 Dec 1;11:543564. doi: 10.3389/fphys.2020.543564. PMID: 33335484; PMCID: PMC7736077.

3: Seyfried TN, Arismendi-Morillo G, Mukherjee P, **Chinopoulos C.** On the Origin of ATP Synthesis in Cancer. *iScience.* 2020 Nov 2;23(11):101761. doi: 10.1016/j.isci.2020.101761. PMID: 33251492; PMCID: PMC7677709.

4: Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, Slocum A, Kalamian M, Spinosa JP, **Chinopoulos C.** Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Front Nutr.* 2020 Mar 11;7:21. doi: 10.3389/fnut.2020.00021. PMID: 32219096; PMCID: PMC7078107.

5: Sarkadi B, Meszaros K, Krencz I, Canu L, Krokker L, Zakarias S, Barna G, Sebestyen A, Papay J, Hujber Z, Butz H, Darvasi O, Igaz P, Doczi J, Luconi M, **Chinopoulos C.** Patocs A. Glutaminases as a Novel Target for SDHB-Associated Pheochromocytomas/Paragangliomas. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 5;12(3):599. doi: 10.3390/cancers12030599. PMID: 32150977; PMCID: PMC7139890.

- 6: **Chinopoulos C.** Acute sources of mitochondrial NAD⁺ during respiratory chain dysfunction. *Exp Neurol.* 2020 May;327:113218. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113218. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035071.
- 7: Dobolyi A, Bago A, Palkovits M, Nemeria NS, Jordan F, Doczi J, Ambrus A, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C.** Exclusive neuronal detection of KGDHC-specific subunits in the adult human brain cortex despite pancellular protein lysine succinylation. *Brain Struct Funct.* 2020 Mar;225(2):639-667. doi: 10.1007/s00429-020-02026-5. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31982949; PMCID: PMC7046601.
- 8: **Chinopoulos C.** Quantification of mitochondrial DNA from peripheral tissues: Limitations in predicting the severity of neurometabolic disorders and proposal of a novel diagnostic test. *Mol Aspects Med.* 2020 Feb;71:100834. doi: 10.1016/j.mam.2019.11.004. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31740079.
- 9: **Chinopoulos C.** Succinate in ischemia: Where does it come from? *Int J Biochem Cell Biol.* 2019 Oct;115:105580. doi: 10.1016/j.biocel.2019.105580. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394174.
- 10: Mukherjee P, Augur ZM, Li M, Hill C, Greenwood B, Domin MA, Kondakci G, Narain NR, Kiebish MA, Bronson RT, Arismendi-Morillo G, **Chinopoulos C.**, Seyfried TN. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Commun Biol.* 2019 May 29;2:200. doi: 10.1038/s42003-019-0455-x. PMID: 31149644; PMCID: PMC6541653.
- 11: Bui D, Ravasz D, **Chinopoulos C.** The Effect of 2-Ketobutyrate on Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation. *Neurochem Res.* 2019 Oct;44(10):2301-2306. doi: 10.1007/s11064-019-02759-8. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810978; PMCID: PMC6776489.
- 12: **Chinopoulos C.**, Batzios S, van den Heuvel LP, Rodenburg R, Smeets R, Waterham HR, Turkenburg M, Ruiter JP, Wanders RJA, Doczi J, Horvath G, Dobolyi A, Vargiami E, Wevers RA, Zafeiriou D. Mutated SUCLG1 causes mislocalization of SUCLG2 protein, morphological alterations of mitochondria and an early-onset severe neurometabolic disorder. *Mol Genet Metab.* 2019 Jan;126(1):43-52. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.009. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30470562.

13: Ravasz D, Kacso G, Fodor V, Horvath K, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Reduction of 2-methoxy-1,4-naphthoquinone by mitochondrially-localized Nqo1 yielding NAD⁺ supports substrate-level phosphorylation during respiratory inhibition. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018 Sep;1859(9):909-924. doi: 10.1016/j.bbabo.2018.05.002. Epub 2018 May 7. PMID: 29746824.

14: **Chinopoulos C**, Seyfried TN. Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation as Energy Source for Glioblastoma: Review and Hypothesis. *ASN Neuro.* 2018 Jan-Dec;10:1759091418818261. doi: 10.1177/1759091418818261. PMID: 30909720; PMCID: PMC6311572.

15: Ravasz D, Kacso G, Fodor V, Horvath K, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Catabolism of GABA, succinic semialdehyde or gamma-hydroxybutyrate through the GABA shunt impair mitochondrial substrate-level phosphorylation. *Neurochem Int.* 2017 Oct;109:41-53. doi: 10.1016/j.neuint.2017.03.008. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28300620.

16: Kacso G, Ravasz D, Doczi J, Németh B, Madgar O, Saada A, Ilin P, Miller C, Ostergaard E, Iordanov I, Adams D, Vargedo Z, Araki M, Araki K, Nakahara M, Ito H, Gál A, Molnár MJ, Nagy Z, Patocs A, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Two transgenic mouse models for β -subunit components of succinate-CoA ligase yielding pleiotropic metabolic alterations. *Biochem J.* 2016 Oct 15;473(20):3463-3485. doi: 10.1042/BCJ20160594. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27496549; PMCID: PMC5126846.

17: Tretter L, Patocs A, **Chinopoulos C**. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Aug;1857(8):1086-1101. doi: 10.1016/j.bbabo.2016.03.012. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26971832.

18: Németh B, Doczi J, Csete D, Kacso G, Ravasz D, Adams D, Kiss G, Nagy AM, Horvath G, Tretter L, Mócsai A, Csépanyi-Kömi R, Iordanov I, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Abolition of mitochondrial substrate-level phosphorylation by itaconic acid produced by LPS-induced Irg1 expression in cells of murine macrophage lineage. *FASEB J.* 2016 Jan;30(1):286-300. doi: 10.1096/fj.15-279398. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358042.

19: Dobolyi A, Bagó AG, Gál A, Molnár MJ, Palkovits M, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Localization of SUCLA2 and SUCLG2 subunits of succinyl CoA ligase within the cerebral cortex suggests the absence of matrix substrate-

level phosphorylation in glial cells of the human brain. *J Bioenerg Biomembr.* 2015 Apr;47(1-2):33-41. doi: 10.1007/s10863-014-9586-4. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25370487.

20: **Chinopoulos C**, Kiss G, Kawamata H, Starkov AA. Measurement of ADP-ATP exchange in relation to mitochondrial transmembrane potential and oxygen consumption. *Methods Enzymol.* 2014;542:333-48. doi: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00017-0. PMID: 24862274; PMCID: PMC4630003.

21: Kiss G, Konrad C, Pour-Ghaz I, Mansour JJ, Németh B, Starkov AA, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Mitochondrial diaphorases as NAD⁺ donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1682-97. doi: 10.1096/fj.13-243030. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24391134; PMCID: PMC3963018.

22: Dobolyi A, Ostergaard E, Bagó AG, Dóczi T, Palkovits M, Gál A, Molnár MJ, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Exclusive neuronal expression of SUCLA2 in the human brain. *Brain Struct Funct.* 2015 Jan;220(1):135-51. doi: 10.1007/s00429-013-0643-2. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24085565.

23: Kiss G, Konrad C, Doczi J, Starkov AA, Kawamata H, Manfredi G, Zhang SF, Gibson GE, Beal MF, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. The negative impact of α -ketoglutarate dehydrogenase complex deficiency on matrix substrate-level phosphorylation. *FASEB J.* 2013 Jun;27(6):2392-406. doi: 10.1096/fj.12-220202. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23475850; PMCID: PMC3659355.

24: **Chinopoulos C**. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of α -ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Neurosci Res.* 2013 Aug;91(8):1030-43. doi: 10.1002/jnr.23196. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23378250.

25: Gerencser AA, **Chinopoulos C**, Birket MJ, Jastroch M, Vitelli C, Nicholls DG, Brand MD. Quantitative measurement of mitochondrial membrane potential in cultured cells: calcium-induced de- and hyperpolarization of neuronal mitochondria. *J Physiol.* 2012 Jun 15;590(12):2845-71. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228387. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22495585; PMCID: PMC3448152.

- 26: **Chinopoulos C.** The "B space" of mitochondrial phosphorylation. *J Neurosci Res.* 2011 Dec;89(12):1897-904. doi: 10.1002/jnr.22659. Epub 2011 May 3. PMID: 21541983.
- 27: **Chinopoulos C.** Mitochondrial consumption of cytosolic ATP: not so fast. *FEBS Lett.* 2011 May 6;585(9):1255-9. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.004. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21486564.
- 28: **Chinopoulos C,** Konrád C, Kiss G, Metelkin E, Töröcsik B, Zhang SF, Starkov AA. Modulation of F0F1-ATP synthase activity by cyclophilin D regulates matrix adenine nucleotide levels. *FEBS J.* 2011 Apr;278(7):1112-25. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08026.x. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21281446; PMCID: PMC3062657.
- 29: Kawamata H, Starkov AA, Manfredi G, **Chinopoulos C.** A kinetic assay of mitochondrial ADP-ATP exchange rate in permeabilized cells. *Anal Biochem.* 2010 Dec 1;407(1):52-7. doi: 10.1016/j.ab.2010.07.031. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20691655; PMCID: PMC2943973.
- 30: **Chinopoulos C,** Gerencser AA, Mandi M, Mathe K, Töröcsik B, Doczi J, Turiak L, Kiss G, Konrád C, Vajda S, Vereczki V, Oh RJ, Adam-Vizi V. Forward operation of adenine nucleotide translocase during F0F1-ATPase reversal: critical role of matrix substrate-level phosphorylation. *FASEB J.* 2010 Jul;24(7):2405-16. doi: 10.1096/fj.09-149898. Epub 2010 Mar 5. PMID: 20207940; PMCID: PMC2887268.
- 31: Metelkin E, Demin O, Kovács Z, **Chinopoulos C.** Modeling of ATP-ADP steady- state exchange rate mediated by the adenine nucleotide translocase in isolated mitochondria. *FEBS J.* 2009 Dec;276(23):6942-55. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07394.x. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19860824.
- 32: **Chinopoulos C,** Adam-Vizi V. Mitochondria as ATP consumers in cellular pathology. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jan;1802(1):221-7. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.08.008. Epub 2009 Aug 26. PMID: 19715757.
- 33: **Chinopoulos C,** Vajda S, Csanády L, Mándi M, Mathe K, Adam-Vizi V. A novel kinetic assay of mitochondrial ATP-ADP exchange rate mediated by the ANT. *Biophys J.* 2009 Mar 18;96(6):2490-504. doi: 10.1016/j.bpj.2008.12.3915. PMID: 19289073; PMCID: PMC2907717.

Tudományos ismeretterjesztés

„A mitokondrium szerepe a gyógyításban” közlése a Természet világa c. folyóiratban Év: 2019

VI.2. A szerző további, az értekezésben nem tárgyalt munkáiból született közleményei

Lektorált közlemények

1: Seyfried TN, **Chinopoulos C.** Can the Mitochondrial Metabolic Theory Explain Better the Origin and Management of Cancer than Can the Somatic Mutation Theory? *Metabolites*. 2021 Aug 25;11(9):572. doi: 10.3390/metabo11090572. PMID: 34564387; PMCID: PMC8467939.

2: Thorat E, Roussel D, **Chinopoulos C.** Teulier L, Salin K. Low oxygen levels can help to prevent the detrimental effect of acute warming on mitochondrial efficiency in fish. *Biol Lett*. 2021 Feb;17(2):20200759. doi: 10.1098/rsbl.2020.0759. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33563134; PMCID: PMC8086979.

3: Hierro-Yap C, Šubrťová K, Gahura O, Panicucci B, Dewar C, **Chinopoulos C.** Schnauffer A, Zíková A. Bioenergetic consequences of F₁-ATP synthase/ATPase deficiency in two life cycle stages of *Trypanosoma brucei*. *J Biol Chem*. 2021 Jan-Jun;296:100357. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100357. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33539923; PMCID: PMC7949148.

4: Namba T, Dóczy J, Pinson A, Xing L, Kalebic N, Wilsch-Bräuninger M, Long KR, Vaid S, Lauer J, Bogdanova A, Borgonovo B, Shevchenko A, Keller P, Drechsel D, Kurzchalia T, Wimberger P, **Chinopoulos C.** Huttner WB. Human-Specific ARHGAP11B Acts in Mitochondria to Expand Neocortical Progenitors by Glutaminolysis. *Neuron*. 2020 Mar 4;105(5):867-881.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2019.11.027. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31883789.

5: **Chinopoulos C.** Starkov A. Guest Editorial. *Neurochem Res*. 2019 Oct;44(10):2237-2238. doi: 10.1007/s11064-019-02867-5. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31486965.

6: Brown P; RELISH Consortium, Zhou Y. Large expert-curated database for

benchmarking document similarity detection in biomedical literature search. Database (Oxford). 2019 Jan 1;2019:baz085. doi: 10.1093/database/baz085. PMID: 33326193; PMCID: PMC7291946. (*a szerző szerepel a RELISH konzorciumban*)

7: **Chinopoulos C**, Wevers RA, Waterham HR, Zafeiriou D. Response to "Leigh-like syndrome with mild mtDNA depletion due to the SUCLG1 variant c.626C>A". Mol Genet Metab Rep. 2018 Dec 13;18:10. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.12.002. PMID: 30581750; PMCID: PMC6297889.

8: Salin K, Villasevil EM, Anderson GJ, Auer SK, Selman C, Hartley RC, Mullen W, **Chinopoulos C**, Metcalfe NB. Decreased mitochondrial metabolic requirements in fasting animals carry an oxidative cost. Funct Ecol. 2018 Sep;32(9):2149-2157. doi: 10.1111/1365-2435.13125. Epub 2018 May 29. PMID: 30333678; PMCID: PMC6175143.

9: **Chinopoulos C**. Ant1 mutant mice bridge the mitochondrial and serotonergic dysfunctions in bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2020 Oct;25(10):2203-2204. doi: 10.1038/s41380-018-0251-x. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30214044.

10: Salin K, Villasevil EM, Anderson GJ, Selman C, **Chinopoulos C**, Metcalfe NB. The RCR and ATP/O Indices Can Give Contradictory Messages about Mitochondrial Efficiency. Integr Comp Biol. 2018 Sep 1;58(3):486-494. doi: 10.1093/icb/icy085. PMID: 29982616.

11: **Chinopoulos C**. OXPHOS Defects Due to mtDNA Mutations: Glutamine to the Rescue! Cell Metab. 2018 Jun 5;27(6):1165-1167. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.010. PMID: 29874564.

12: Chen E, Kiebish MA, McDaniel J, Niedzwiecka K, Kucharczyk R, Ravasz D, Gao F, Narain NR, Sarangarajan R, Seyfried TN, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Perturbation of the yeast mitochondrial lipidome and associated membrane proteins following heterologous expression of Artemia-ANT. Sci Rep. 2018 Apr 12;8(1):5915. doi: 10.1038/s41598-018-24305-2. PMID: 29651047; PMCID: PMC5897331.

13: Varjú I, Farkas VJ, Kóhidai L, Szabó L, Farkas ÁZ, Polgár L, **Chinopoulos C**, Kolev K. Functional cyclophilin D moderates platelet adhesion, but enhances the lytic resistance of fibrin. Sci Rep. 2018 Mar 29;8(1):5366. doi: 10.1038/s41598-018-23725-4. PMID: 29599453; PMCID: PMC5876378.

14: Flores RE, Brown AK, Taus L, Khoury J, Glover F, Kami K, Sarangarajan R, Walshe TE, Narain NR, Kiebish MA, Shelton LM, **Chinopoulos C**, Seyfried TN. Mycoplasma infection and hypoxia initiate succinate accumulation and release in the VM-M3 cancer cells. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018 Sep;1859(9):975-983. doi: 10.1016/j.bbabbio.2018.03.012. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580805.

15: **Chinopoulos C**. Mitochondrial permeability transition pore: Back to the drawing board. *Neurochem Int.* 2018 Jul;117:49-54. doi: 10.1016/j.neuint.2017.06.010. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28647376.

16: **Chinopoulos C**. ATP synthase complex and the mitochondrial permeability transition pore: poles of attraction. *EMBO Rep.* 2017 Jul;18(7):1041-1042. doi: 10.15252/embr.201744412. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28630136; PMCID: PMC5494499.

17: Vereczki V, Mansour J, Pour-Ghaz I, Bodnar I, Pinter O, Zelena D, Oszwald E, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Cyclophilin D regulates lifespan and protein expression of aging markers in the brain of mice. *Mitochondrion.* 2017 May;34:115-126. doi: 10.1016/j.mito.2017.03.003. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288917.

18: Salin K, Villasevil EM, Auer SK, Anderson GJ, Selman C, Metcalfe NB, **Chinopoulos C**. Simultaneous measurement of mitochondrial respiration and ATP production in tissue homogenates and calculation of effective P/O ratios. *Physiol Rep.* 2016 Oct;4(20):e13007. doi: 10.14814/phy2.13007. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27798358; PMCID: PMC5099967.

19: Chen E, Kiebish MA, McDaniel J, Gao F, Narain NR, Sarangarajan R, Kacso G, Ravasz D, Seyfried TN, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. The total and mitochondrial lipidome of *Artemia franciscana* encysted embryos. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Nov;1861(11):1727-1735. doi: 10.1016/j.bbailip.2016.08.007. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27542539.

20: Doczi J, Torocsik B, Echaniz-Laguna A, Mousson de Camaret B, Starkov A, Starkova N, Gál A, Molnár MJ, Kawamata H, Manfredi G, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Alterations in voltage-sensing of the mitochondrial permeability transition pore in ANT1-deficient cells. *Sci Rep.* 2016 May 25;6:26700. doi: 10.1038/srep26700. PMID: 27221760; PMCID: PMC4879635.

21: Starkov AA, **Chinopoulos C**, Starkova NN, Konrad C, Kiss G, Stepanova A, Popov VN. Divalent cation chelators citrate and EDTA unmask an intrinsic uncoupling pathway in isolated mitochondria. *J Bioenerg Biomembr*. 2017 Feb;49(1):3-11. doi: 10.1007/s10863-016-9656-x. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26971498; PMCID: PMC5023464.

22: Bonora M, Wieckowski MR, **Chinopoulos C**, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, Pinton P. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene*. 2015 Mar 19;34(12):1608. doi: 10.1038/onc.2014.462. Erratum for: *Oncogene*. 2015 Mar 19;34(12):1475-86. PMID: 25790189.

23: Priber J, Fonai F, Jakus PB, Racz B, **Chinopoulos C**, Tretter L, Gallyas F Jr, Sumegi B, Veres B. Cyclophilin D disruption attenuates lipopolysaccharide- induced inflammatory response in primary mouse macrophages. *Biochem Cell Biol*. 2015 Jun;93(3):241-50. doi: 10.1139/bcb-2014-0120. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25728038.

24: **Chinopoulos C**, Szabadkai G. What Makes You Can also Break You, Part III: Mitochondrial Permeability Transition Pore Formation by an Uncoupling Channel within the C-Subunit Ring of the F1FO ATP Synthase? *Front Oncol*. 2014 Sep 3;4:235. doi: 10.3389/fonc.2014.00235. PMID: 25232534; PMCID: PMC4153043.

25: Bonora M, Wieckowski MR, **Chinopoulos C**, Kepp O, Kroemer G, Galluzzi L, Pinton P. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene*. 2015 Mar 19;34(12):1475-86. doi: 10.1038/onc.2014.96. Epub 2014 Apr 14. Erratum in: *Oncogene*. 2015 Mar 19;34(12):1608. PMID: 24727893.

26: Wysocka-Kapcinska M, Torocsik B, Turiak L, Tsaprilis G, David CL, Hunt AM, Vekey K, Adam-Vizi V, Kucharczyk R, **Chinopoulos C**. The suppressor of AAC2 lethality SAL1 modulates sensitivity of heterologously expressed artemia ADP/ATP carrier to bongkrekate in yeast. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e74187. doi: 10.1371/journal.pone.0074187. PMID: 24073201; PMCID: PMC3779231.

27: Szabadkai G, **Chinopoulos C**. What Makes You Can Also Break You, Part II: Mitochondrial Permeability Transition Pore Formation by Dimers of the

F1FO ATP- Synthase? *Front Oncol.* 2013 May 30;3:140. doi: 10.3389/fonc.2013.00140. PMID: 23755376; PMCID: PMC3667343.

28: **Chinopoulos C**, Szabadkai G. What makes you can also break you: mitochondrial permeability transition pore formation by the c subunit of the F(1)F(0) ATP- synthase? *Front Oncol.* 2013 Feb 19;3:25. doi: 10.3389/fonc.2013.00025. PMID: 23424713; PMCID: PMC3575606.

29: Konrad C, Kiss G, Torocsik B, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Absence of Ca²⁺-induced mitochondrial permeability transition but presence of bongkrekate- sensitive nucleotide exchange in *C. crangon* and *P. serratus*. *PLoS One.* 2012;7(6):e39839. doi: 10.1371/journal.pone.0039839. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22768139; PMCID: PMC3387235.

30: **Chinopoulos C**, Zhang SF, Thomas B, Ten V, Starkov AA. Isolation and functional assessment of mitochondria from small amounts of mouse brain tissue. *Methods Mol Biol.* 2011;793:311-24. doi: 10.1007/978-1-61779-328-8_20. PMID: 21913109; PMCID: PMC3627350.

31: Kawamata H, Tiranti V, Magrané J, **Chinopoulos C**, Manfredi G. adPEO mutations in ANT1 impair ADP-ATP translocation in muscle mitochondria. *Hum Mol Genet.* 2011 Aug 1;20(15):2964-74. doi: 10.1093/hmg/ddr200. Epub 2011 May 17. PMID: 21586654; PMCID: PMC3131042.

32: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Modulation of the mitochondrial permeability transition by cyclophilin D: moving closer to F(0)-F(1) ATP synthase? *Mitochondrion.* 2012 Jan;12(1):41-5. doi: 10.1016/j.mito.2011.04.007. Epub 2011 May 8. PMID: 21586346.

33: Konrad C, Kiss G, Töröcsik B, Lábár JL, Gerencsér AA, Mándi M, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. A distinct sequence in the adenine nucleotide translocase from *Artemia franciscana* embryos is associated with insensitivity to bongkrekate and atypical effects of adenine nucleotides on Ca²⁺ uptake and sequestration. *FEBS J.* 2011 Mar;278(5):822-36. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.08001.x. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21205213.

34: Doczi J, Turiák L, Vajda S, Mándi M, Töröcsik B, Gerencsér AA, Kiss G, Konrad C, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Complex contribution of cyclophilin D to Ca²⁺-induced permeability transition in brain mitochondria, with relation to the bioenergetic state. *J Biol Chem.* 2011 Feb 25;286(8):6345-

53. doi: 10.1074/jbc.M110.196600. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173147; PMCID: PMC3057831.

35: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. The 'ins and outs' of Ca²⁺ in mitochondria. FEBS J. 2010 Sep;277(18):3621. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07753.x. PMID: 20659162.

36: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Mitochondrial Ca²⁺ sequestration and precipitation revisited. FEBS J. 2010 Sep;277(18):3637-51. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07755.x. Epub 2010 Jul 26. PMID: 20659160.

37: Vajda S, Mándi M, Konràd C, Kiss G, Ambrus A, Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. A re-evaluation of the role of matrix acidification in uncoupler-induced Ca²⁺ release from mitochondria. FEBS J. 2009 May;276(10):2713-24. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06995.x. PMID: 19459934.

38: Adam-Vizi V, **Chinopoulos C**. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. Trends Pharmacol Sci. 2006 Dec;27(12):639-45. doi: 10.1016/j.tips.2006.10.005. Epub 2006 Oct 23. PMID: 17056127.

39: **Chinopoulos C**, Connor JA, Shuttleworth CW. Emergence of a spermine-sensitive, non-inactivating conductance in mature hippocampal CA1 pyramidal neurons upon reduction of extracellular Ca²⁺: dependence on intracellular Mg²⁺ and ATP. Neurochem Int. 2007 Jan;50(1):148-58. doi: 10.1016/j.neuint.2006.07.013. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16962211; PMCID: PMC1853290.

40: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology. Novel aspects of an enduring theme. FEBS J. 2006 Feb;273(3):433-50. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.05103.x. PMID: 16420469.

41: **Chinopoulos C**, Starkov AA, Grigoriev S, Dejean LM, Kinnally KW, Liu X, Ambudkar IS, Fiskum G. Diacylglycerols activate mitochondrial cationic channel(s) and release sequestered Ca(2+). J Bioenerg Biomembr. 2005 Aug;37(4):237-47. doi: 10.1007/s10863-005-6634-0. PMID: 16167179; PMCID: PMC2600847.

- 42: **Chinopoulos C**, Gerencser AA, Doczi J, Fiskum G, Adam-Vizi V. Inhibition of glutamate-induced delayed calcium deregulation by 2-APB and La3+ in cultured cortical neurones. *J Neurochem*. 2004 Oct;91(2):471-83. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02732.x. PMID: 15447680.
- 43: Fiskum G, Rosenthal RE, Vereczki V, Martin E, Hoffman GE, **Chinopoulos C**, Kowaltowski A. Protection against ischemic brain injury by inhibition of mitochondrial oxidative stress. *J Bioenerg Biomembr*. 2004 Aug;36(4):347-52. doi: 10.1023/B:JOB.0000041766.71376.81. PMID: 15377870.
- 44: Starkov AA, Fiskum G, **Chinopoulos C**, Lorenzo BJ, Browne SE, Patel MS, Beal MF. Mitochondrial alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex generates reactive oxygen species. *J Neurosci*. 2004 Sep 8;24(36):7779-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1899-04.2004. PMID: 15356189; PMCID: PMC6729932.
- 45: Starkov AA, **Chinopoulos C**, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium*. 2004 Sep-Oct;36(3-4):257-64. doi: 10.1016/j.ceca.2004.02.012. PMID: 15261481.
- 46: Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, **Chinopoulos C**, Drieu K, Fiskum G. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Jun;36 Suppl 1:S89-94. doi: 10.1055/s-2003-40447. PMID: 13130395.
- 47: Madhavarao CN, **Chinopoulos C**, Chandrasekaran K, Namboodiri MA. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem*. 2003 Aug;86(4):824-35. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01905.x. PMID: 12887681.
- 48: Fiskum G, Starkov A, Polster BM, **Chinopoulos C**. Mitochondrial mechanisms of neural cell death and neuroprotective interventions in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Jun;991:111-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07469.x. PMID: 12846980.
- 49: **Chinopoulos C**, Starkov AA, Fiskum G. Cyclosporin A-insensitive permeability transition in brain mitochondria: inhibition by 2-aminoethoxydiphenyl borate. *J Biol Chem*. 2003 Jul 25;278(30):27382-9. doi: 10.1074/jbc.M303808200. Epub 2003 May 15. PMID: 12750371.

50: Barna G, Sebestyén A, **Chinopoulos CC**, Nagy K, Mihalik R, Paku S, Kopper L. TGF beta 1 kills lymphoma cells using mitochondrial apoptotic pathway with the help of caspase-8. *Anticancer Res.* 2002 Nov-Dec;22(6C):3867-72. PMID: 12553006.

51: Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, **Chinopoulos C**, Drieu K, Fiskum G. Bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2002 Sep;48(6):663-9. PMID: 12396077.

52: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Mitochondria deficient in complex I activity are depolarized by hydrogen peroxide in nerve terminals: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2001 Jan;76(1):302-6. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00060.x. PMID: 11146003.

53: **Chinopoulos C**, Tretter L, Adam-Vizi V. Reversible depolarization of in situ mitochondria by oxidative stress parallels a decrease in NAD(P)H level in nerve terminals. *Neurochem Int.* 2000 May;36(6):483-8. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00161-8. PMID: 10762084.

54: **Chinopoulos C**, Tretter L, Rozsa A, Adam-Vizi V. Exacerbated responses to oxidative stress by an Na(+) load in isolated nerve terminals: the role of ATP depletion and rise of [Ca(2+)](i). *J Neurosci.* 2000 Mar 15;20(6):2094-103. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-06-02094.2000. PMID: 10704483; PMCID: PMC6772497.

55: **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Depolarization of in situ mitochondria by hydrogen peroxide in nerve terminals. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;893:269-72. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07834.x. PMID: 10672246.

56: **Chinopoulos C**, Tretter L, Adam-Vizi V. Depolarization of in situ mitochondria due to hydrogen peroxide-induced oxidative stress in nerve terminals: inhibition of alpha-ketoglutarate dehydrogenase. *J Neurochem.* 1999 Jul;73(1):220-8. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0730220.x. PMID: 10386974.

57: Tretter L, **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Plasma membrane depolarization and disturbed Na+ homeostasis induced by the protonophore carbonyl cyanide-p- trifluoromethoxyphenyl-hydrazon in isolated nerve

terminals. Mol Pharmacol. 1998 Apr;53(4):734-41. doi: 10.1124/mol.53.4.734. PMID: 9547365.

58: Tretter L, **Chinopoulos C**, Adam-Vizi V. Enhanced depolarization-evoked calcium signal and reduced [ATP]/[ADP] ratio are unrelated events induced by oxidative stress in synaptosomes. J Neurochem. 1997 Dec;69(6):2529-37. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69062529.x. PMID: 9375686.

VI.3. A szerző közleményeinek tudományometriai adatai

Chinopoulos Christos tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2021.12.11)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	81	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	60	1906	2368
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	21	1606	1812
rövid közlemény	---	0	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.a, bb-III.cc)	---	0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	81	3512	4180
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	81	---	3512	4180
V. További tudományos művek	10	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	4	7	7
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	6	22	32
Otalmak, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	3	---	0	4
Összes hivatkozás ¹	---	---	3541	4223
Hirsch index ⁶	33	---	---	---
g index ⁵	64	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	29	1278
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	28	1230
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2002) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	72	3750
Az utolsó 10 év (2011 - 2021) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	53	1386
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	488	11,56%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	27
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	1	4

VII. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása

Mint vezető kutató

1) Semmelweis Kutatási pályázat: 63320

The role of cyclophilin D in mitochondrial mechanisms of neurodegeneration

2007-01-01 - 2008-12-31

Elnyert támogatás: 6,000,000 Ft

2) OTKA-NKTH pályázat: NF 68294

Az endogén TRP csatornák szerepe kérgi neuronokban élettani és kóros állapotokban

2007-07-01 - 2010-12-31

Elnyert támogatás: 19,700,000 Ft

3) OTKA pályázat: NNF 78905

A SUCLA2 mutációk szerepe a mitokondrium foszforilációs rendszerének betegségeiben

2009-04-01 - 2011-03-31

Elnyert támogatás: 26,100,000 Ft

4) OTKA pályázat: NNF2 85658

A citrátciklus enzimek és a ciklofilin D mitokondriális foszforilációban betöltött szerepének megvilágítása transzgénikus egértörzsek felhasználásával

2011-04-01 - 2012-03-31

Elnyert támogatás: 6,398,000 Ft

5) ETT pályázat: 55160

The contribution of cyclophilin D to age-related maladies

2010-01-01 - 2012-12-31

Elnyert támogatás: 3,000,000 Ft

6) ASSEMBLE FP7 pályázat: 227799

BKA binding on ANT

2011-01-14 – től

Elnyert támogatás: 5,000 Euro

7) OTKA pályázat: K 100918

A mitokondriális permeabilitási tranzíciós pórust kialakító fehérjék azonosítása

2012-04-01 - 2016-03-31

Elnyert támogatás: 32,001,000 Ft

8) MTA Lendület Pályázat: 95003

Identification of the components comprising the mitochondrial permeability transition pore by protein phylogenetic profiling

2012-07-01 - 2017-06-30

Elnyert támogatás: 163,617,000 Ft + 10,000,000 Ft a Semmelweis Egyetem részéről, plusz 10,000,000 Ft a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája részéről két PhD hallgató részére

9) VEKOP 2.3.3-15-2016-00012

RPPA platform kialakítása egészséges és tumor biopsziákból származó mitokondriális fehérjék kvantitatív vizsgálatára

2017-07-01 – 2020-06-30

Elnyert támogatás: 260,000,000 Ft

10) Kiválósági támogatás (Semmelweis Egyetem)

2017-07-01 –

Elnyert támogatás: 12-16,082,209 Ft (évente)

11) Műszerpályázat STIA-M-17

RPPA szoftver és antitest validáló készülék vásárlása támogatást elnyert VEKOP pályázathoz

2017-11-03

Elnyert támogatás: 7,269,480 Ft

12) Short Term Scientific Mission CA15203-STSM-39028

Simultaneous measurements of oxygen, mitochondrial membrane potential and NADH using the O2k NextGen

2017-12-14 - 2017-12-22

Elnyert támogatás: 1,380 euro

13) Magyar-oroszi ipari kutatás-fejlesztési együttműködési pályázat 2017-2.3.4-TÉT-RU-2017-00003

A daganatképződésben meghatározó gének NGS és RPPA vizsgálattal kapott eredményeinek összehangolása a hatékonyabb rákterápia érdekében

2018-04-01 – 2021-03-31

Elnyert támogatás: 44,910,000 Ft

14) Nem-oxidatív foszforilációs energiatermelő útvonalak a mitokondriumban anoxiás állapotban

NKFI KH_129567

2018-09-01 – 2020 -08-31

Elnyert támogatás: 19,000,000 Ft

15) A mitokondriális nem-oxidatív foszforilációs energiatermelő utak szerepe a rák metabolizmusában

NKFI K_135027

2020-09-01 - 2024-08-31

Elnyert támogatás: 48,000,000 Ft

Mint senior társkutató

1) A prefrontális kéreg energiaháztartásának szerepe a poszttraumás stresszavar kialakulásában

NKFI K_141934

2020-12-01 - 2023-11-30

Elnyert támogatás: 45,589,000 Ft

VIII. Köszönetnyilvánítás

Nagy öröm számomra, hogy lehetőségem nyílik az alább felsorolt személyeknek köszönetet mondani; mindegyikük jelentős szerepet töltött be tudományos előrehaladásomban, és bár a legtöbben közülük nem ismerik egymást és soha nem is találkoztak, mindannyian nagyon közel állnak hozzám.

Mindenekelőtt, szeretnék köszönetet mondani Ádám Veronika professzor asszonynak, aki gyakorlatilag azonnal a szárnyai alá vett, ahogy beléptem az intézetbe. A professzor asszony már tudományos diákkörös hallgató koromban megszervezte, hogy nemzetközi keretek között ismerkedjek a tudomány világával; továbbá ő biztosította a PhD tanulmányaim folytatását a tandíj elengedésével, amikor kiderült, hogy nem tudom kifizetni az összeget; posztdoktori programom befejeztével állást ajánlott nekem; és mindezen évek alatt megadta nekem a szabadságot, hogy a kíváncsiságom hajtson a kutatásban. Számomra, mint mentor és kutatásvezető, ő a példakép, akit igyekszem követni a saját hallgatóimmal, gyakornokaimmal való munkában.

Hálával tartozom továbbá Tretter László professzornak, amiért meghívott Ádám Veronika professzor asszony munkacsoportjába; hihetetlenül sokat köszönhetek neki, amiért töretlen figyelemmel fordult felém minden kérdésemmel és a laborban felmerülő nehézségeimmel kapcsolatban, és amiért átadta nekem a gyógyíthatatlan „Puskin utcai fertőzést”!

Hálás vagyok Gary Fiskum professzornak, aki posztdoktori tanulmányaim alatt volt a mentorom Baltimore-ban. Az ő segítségével nemcsak a tudományban fejlődtem, de a tudománypolitikában és a pályázatírásban is.

Szeretném kifejezni köszönetemet dr. Krish Chandrasekaran “Chandra” részére, amiért bevont a bilobaliddal és az N-acetil-aszpartát bioszintézisével kapcsolatos projektjeibe.

Hálával tartozom dr. Anatoly Starkovnak gyakorlatilag az összes, a mitokondriológia területén szerzett korszerű ismeretémért.

Köszönettel tartozom dr. Gerencsér Ákosnak, akivel együtt kezdtük el PhD-tanulmányainkat a Puskin utcában, és a mai napig kommunikálunk a zseniális mitokondriális képalkotási algoritmusait illetően.

Szeretném továbbá kifejezni hálámat Volodymyr Gerzanich professzornak, aki megtanított az elektrofiziológiára anélkül, hogy bármit várt volna cserébe; dr. Bill Shuttleworthnak és John Connor professzornak, amiért az agyszeleteken alkalmazott kombinált image-patch clamp technológia megmutatásával fejlesztették patch-clamp készségeimet.

Ezenfelül, köszönet illeti Csanády László professzort, amiért kidolgozta az ANT-aktivitásmérés értékeléséhez szükséges egyenleteket, dr. Ambrus Attilát az antitest validációhoz szükséges tisztított fehérjék rendelkezésemre bocsátásáért, dr. Eugeniy Metelkint és Oleg Demin professzort a számítógépes modellezésért, Giovanni Manfredi professzort és dr. Hibiki Kawamatat a genetikailag módosított sejtvonalakért, és amiért a mai napig kiváló kollaborátoraink, dr. Kiebisht és csapatát a lipidomikai és proteomikai analízisért, dr. Lábár Jánost az elektronmikroszkópiáért, Kathleen Kinnally professzor asszonyt a mitoplasztok patch-clamp vizsgálatáért, Roza Kucharczyk professzor asszonyt a genetikailag módosított élesztő mitokondriumokon folytatott projektért, Molnár Mária Judit professzor asszonyt és dr. Gál Anikót a humán izommintákért, Patócs Attila professzort a tumoros sejtvonalakért és a többi projektért, amiben együttműködtünk, Ann Saada professzor asszonyt és dr. Elsebet Ostergaardot a ritka betegségekben szenvedő páciensekből származó fibroblasztokért, Dobolyi Árpád professzort a humán agyon végzett immunhisztokémiai kísérletekért, Palkovits Miklós professzort, amiért hozzáférést biztosított a Humán Agyyszövet Bankhoz, dr. Bagó Attilát a friss humán agymintákért, Mócsai Attila professzort és dr. Csete Dánielt a rágcsáló makrofágokért, dr. Iordan Iordanovot és dr. Töröcsik Beátát a molekuláris biológiai munkáért, dr. Andoni Echaniz-Lagunat és dr. Bénédicte Mousson de Camaretet az ANTI-deficiens sejteken végzett munkájukért, Araki professzort és Nakahara professzort a transzgenikus

egerek létrehozásában nyújtott segítségükért, Thomas Seyfried professzort a mitokondriumokkal, illetve a tumorokkal kapcsolatos rendkívül éleslátó hozzászólásaiért és javaslataiért, Zelena Dóra professzor asszonyt és dr. Pintér Ottót a rágszálók viselkedéselemzésével kapcsolatos munkájukért, Oswald Erzsébetet kiváló immuncitokémiai protokolljaiért, Kolev Kraszimir professzort a ciklofilin D és a vérlemezkadhézió vizsgálatában nyújtott együttműködéséért, Alena Zikova professzor asszonyt és dr. Carolina Hierro-Yapot az mSLP-vel kapcsolatos munkájukért Trypanosomákban, dr. Anna Stepanovat a bioinformatikai analíziséért, valamint Erich Gnaiger professzort és az Oroboros Instruments csapatát, amiért rendelkezésünkre bocsátották a Next-Generation O2k műszerek prototípusait.

Szeretnék köszönetet mondani továbbá munkatársaimnak, dr. Dóczy Juditnak és dr. Ravasz Dórának, akikkel örömmre szolgált, hogy együtt folytathattuk a munkát az elmúlt évek során, valamint volt és jelenlegi PhD-hallgatóimnak és szenior kollégáimnak: dr. Kiss Gergelynek, dr. Konrád Csabának, dr. Kacsó Gergelynek, dr. Németh Beátának, dr. Bui Dávidnak, Pallag Gergelynek, dr. Paál Krisztinának és dr. Sara Nazariannak.

Végül, hálával tartozom élettársamnak, Ildikónak töretlen szeretetéért és támogatásáért, és amiért kitartóan ösztönzött abban, hogy szakmai színvonalamat magasan tartsam.