Aldring, DNA Reparation samt Mitokondriel Funktion

Tinna Stevnsner

e-mail: tvs@mbg.au.dk, mobil: 2778 2804

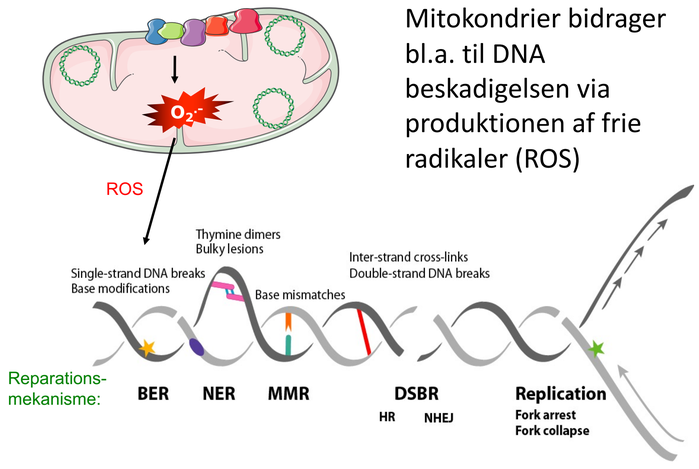
Øvrige medlemmer af gruppen er p.t.:

1 ph.d. studerende, 1 speciale studerende, 2 bachelorstuderende, 1 laborant

Molekylærbiologi
Molekylær medicin

Baggrund

En stor udfordring i moderne biomedicin er at forstå de forandringer i cellen, som giver anledning til aldring og aldringsassocierede sygdomme såsom kræft og neurodegeneration. Ineffektiv vedligeholdelse af genomet leder til genomisk ustabilitet, og dette er et typisk kendetegn ved både aldring og kræft. Vi undersøger udvalgte processer, som sikrer opretholdelse af et intakt genom. Både mitokondriel funktion og nukleær og mitokondriel DNA reparations mekanismer synes at spille en vigtig rolle i aldring - og vi har således valgt især at fokusere på disse aspekter i vores forskningsprojekter. Dette involverer arbejde med både væv fra dyr og etablerede cellelinjer inklusiv neuronale celler i kultur.



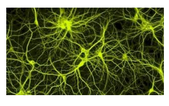
Mitokondrier bidrager bl.a. til DNA beskadigelsen via produktionen af frie radikaler (ROS)

DNA reparationsmekanismer spiller en vigtig rolle i vedligeholdelsen af vores genom - og dermed i aldringsprocesserne.

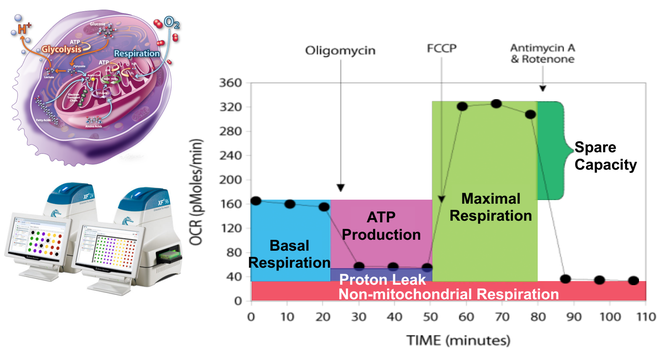
Eksempler på teknikker

- arbejde med væv fra dyr
- dyrkning af mammale og bakterielle celler i kultur
- oprensning af kerner og mitokondrier fra mammale celler og væv
- cellulær lokalisering af specifikke proteiner
- måling af DNA reparationsaktivitet i celle-ekstrakter
- ekspression og oprensning af rekombinante proteiner
- karakterisering af oprensede proteiners aktivitet og funktion
- mitokondriel metabolisme vha. Seahorse™ teknologi
- analyse af post-translationelle modifikationer

- inkl. fluorescens mikroskopi, siRNA teknologi, kloning, PCR, immuno precipitering, metabolisme analyse, elektroforese, isotop-arbejde



Ekstrakter af neuronale cellekulturer undersøges bl.a. for DNA reparations aktivitet

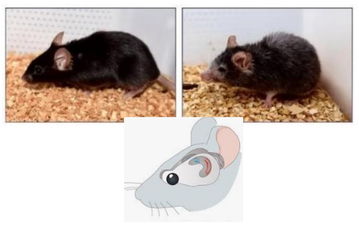


Med såkaldt Seahorse™ teknologi kan vi undersøge centrale parametre af mitokondriel funktion

Eksempler på projekter

- **Hvordan påvirker aldring cellernes reaktioner på stress – herunder DNA reparations aktivitet, mitokondriel funktion og dannelsen af stress granules?**
- **Hvordan påvirker kønshormoner hjernens vedligeholdelse af neuronernes genom?**
- **Hvordan reguleres udtrykket og aktiviteten af DNA reparations proteiner**
- **Hvorledes kan fysisk aktivitet stimulerer DNA reparationsprocesserne i hjernen?**
- **Hvorledes og under hvilke omstændigheder interagerer DNA reparations proteiner med andre proteiner i cellen?**

Celler fra patienter der lider af førtidig aldring indgår i nogle af vores studier



Hjerner fra unge og gamle mus indgår i nogle af vores studier

DNA REPARATION

?

MITOKONDRIEL FUNKTION

For yderligere information se f.eks.:
Sanchez., et al. (2022) Molecular markers of DNA repair and brain metabolism correlate with cognition in centenarians. Geroscience 44 (1): 103-125
Sanchez., *et al.* (2018) Two Cockayne Syndrome patients with a novel splice site mutation – clinical and metabolic analyses. Mech Ageing Dev 175:7.
Hou *et al.* (2018) NAD+ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model …. Proc.Natl.Acad.Sci. 115 (8): 1876.
Zarate *et al.* (2017) Role of Estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair. Front. Aging Neuroscience. 9:430.
Jeppesen, D., *et al.* (2011) DNA repair deficiency in neurodegeneration, Prog. Neurobiology 94: 166