

A β -amyloid progresszió hatása a mitokondriális proteomra és oxidatív metabolizmusra - a szinaptikus mitokondriumok kitüntetett szerepe

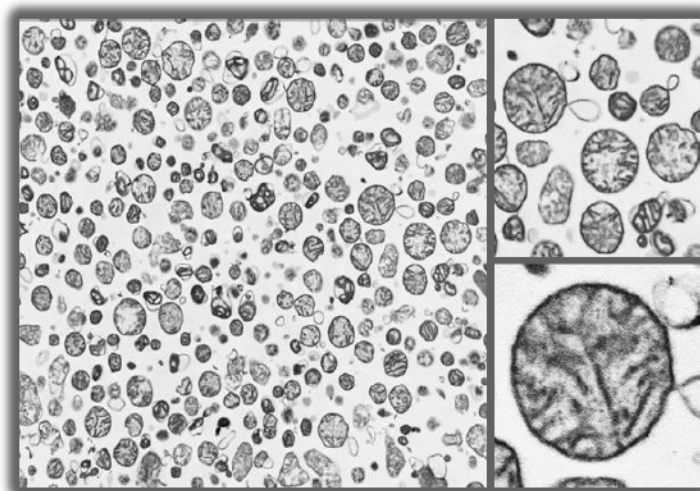
Című doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Völgyi Katalin

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar,
Biológia Doktori Iskola, Molekuláris sejt- és neurobiológiai doktori program

A Doktori iskola vezetője: Dr. Erdei Anna
Programvezető: Dr. Sass Miklós

Témavezető: Dr. Juhász Gábor



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar,
Biológiai Intézet, Proteomikai Laboratórium
Budapest

2015

Bevezetés

Az Alzheimer-kór (AK) egy progresszív neurodegeneratív betegség, mely kialakulásának első lépései ismeretlenek, a kórképek megjelenésekor a betegség már előrehaladott állapotú. Az AK-t megelőző állapot az ún. enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) nehezen definiálható és nem mindig vezet AK-hoz. Az AK tünetei a kor előrehaladtával kialakuló spontán öregedési demencia felgyorsulásának is tekinthetők, emberben az AK és a demencia határai összemosódnak. Mindezek miatt szükség lenne nagyon korai, még a tünetek megjelenése előtt kimutatható, diagnosztikus értékű markerek, illetve terápiás molekuláris célpontok feltárására. Kutatási munkánk ebbe a trendbe csatolható be. Az AK első diagnosztizálható tünete a fluor-18-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) képalkotó eljárással mért anyagcsere csökkenés az agyban. Ebből kiindulva a neurodegeneratív betegségekben bekövetkező mitokondriális anyagcsere változások megismerésére számos kutatás irányul. Az eddigi AK modellek kísérleti eredményei, illetve a humán AK adatok egyértelműen igazolják, hogy a mitokondriális anyagcsere, a mitokondriumokban folyó oxigén eredetű szabadgyökök (ROS) képződés jelentősen megváltozik AK során, ami a mitokondriumok molekuláris átalakulásához vezethet. Ismertek olyan mitokondriális fehérjék is, melyekhez az AK-ra jellemző kóros konformációjú β -amyloid ($A\beta$) fehérje nagy affinitással kötődik, így közvetlen befolyásolja azokat. Az AK korai szakaszának lehetséges molekuláris mechanizmusára tehát egyre elfogadottabb elmélet az AK mitokondriális hipotézise. A mitokondriumok molekuláris felépítése függ a környezetüktől, illetve a sejten belüli pozíciójuktól. A különbségek oka a különböző sejtrégiók eltérő metabolikus igénye. Az idegrendszerben energetikailag kitüntetetten magas anyagcsere igényű a szinapszis, amit jelez az a tény, hogy a szinaptikus régióban nagy számban találhatóak mitokondriumok igen kis térfogatban. A szinaptikus mitokondriumok neurodegeneratív és pszichiátriai betegségekben való érintettsége indokoltá teszi a részletesebb molekuláris megismerésükre irányuló kutatásokat. AK-ban a szinapszisok száma csökken és kimutathatók a szinaptikus működés zavarai. A tanulási zavarok egyfelől a kevesebb szinapszishoz, másfelől a szinaptikus plaszticitás csökkenésének tudhatóak be.

A dolgozat munkahipotézisének alapja tehát, hogy a szinaptikus mitokondriumokban nagyon korai, akár funkcionálisan kompenzált változások alakulhatnak ki az AK-t megelőző MCI kezdeti fázisában molekuláris szinten. A változások oka az $A\beta$ nagy affinitású kötődése a szinapszis egyes fehérjeihez, melynek hatására bekövetkező expressziós változásoknak a szinaptikus proteomban meg kell jelenniük. Feltételezzük, hogy a proteomikai változások funkcionális következménnyel járhatnak, továbbá kialakulásuk időben változó lehet, hiszen a korai hibákat a mitokondriális proteín szintézis kompenzálni próbálja. Úgy gondoljuk, hogy mivel a szinaptikus elektrogenézis energetikai kiszolgálása elsőbbséget élvez a szinaptikus régió metabolikus szabályozásában, a kezdeti, talán még

megfordítható változások között értékes terápiás célpontok lehetnek. A kísérleti munkánkat erre a gondolatra építettük fel.

Célkitűzések

Mivel az AK molekuláris és celluláris mechanizmusa igen összetett, a rendelkezésre álló több mint százezer irodalom alapján annyira szerteágazó, hogy teljességre törekedni lehetetlen. Elsőként ezért összegeznénk, hogy a kísérleti munka során milyen AK kutatási eredmények és hipotézisek alapján alakítottuk ki saját munkahipotézisünket:

- A.** Az AK nem egy homogén betegség, inkább egy számos altípussal rendelkező betegségcsoport, melyek közös jellemzője az amyloid felhalmozódással és tau hiperfoszforilációval járó demencia.
- B.** Az AK molekulárisan hamarabb indul, mint ahogy a tünetek jelentkeznek a tanulás vagy a térbeli tájékozódás szintjén. Maga a kezdeti molekuláris mechanizmus ismeretlen és feltehetőleg heterogén az AK egyes altípusaiban.
- C.** Az A β leginkább toxikus formáját nem a plakkok, hanem a szolubilis oligomerek jelentik, melyek különböző aggregációs formái eltérő fiziológiai hatással bírhatnak, amit előkísérleteink során igazoltunk *in vivo*.
- D.** Az AK-ban megfigyelhető neuronális funkcionális deficit már jóval az extracelluláris A β aggregátumok felhalmozódása előtt, az intracelluláris A β hatására elkezdődik.
- E.** Az intracelluláris A β egyik fontos támadáspontja a mitokondriális anyagcsere, de a pontos mitokondriális molekuláris mechanizmus feltáratlan, gyakran egymásnak ellentmondó eredményekkel.
- F.** Az idegrendszeri elváltozások szempontjából a szinaptikus mitokondriumok szerepe speciális, mivel a szinaptikus potenciálra és a neurotranszmisszióra kifejtett direkt hatása miatt az átvitel hatékonyságát közvetlenül képes befolyásolni.
- G.** A mitokondriális korai változások és az A β felhalmozódás előrehaladtával végbemenő további molekuláris átrendeződések megismerése csak „unbiased” stratégiával lehetséges, mert a mitokondrium molekuláris összetétele az AK-ban nagyon komplex módon sérül.
- H.** A korai változások megismerésére irányuló kutatást csak állatmodelleken lehet végezni, mivel a magatartási tünetek megjelenése előtti, korai stádiumú AK-os betegekből agyminta nem áll rendelkezésre még familiáris AK esetében sem.
- I.** A betegség csak bizonyos aspektusaival rendelkező állatmodellekből kulcsfontosságú az A β progresszió vizsgálatára megfelelő állatmodell kiválasztása, amin lehetséges korai molekuláris változásokat kimutatni és reprodukálni.

Mindezek alapján a kialakult munkahipotézisünkre támaszkodva egy átfogó mitokondriális AK mechanizmus kutatást indítottunk el, mely során az alábbi kérdéseket céloztuk meg:

I. A szinaptikus mitokondriumok kitüntetett szerepének proteomikai hátterének vizsgálata - a szinaptikus és nem-szinaptikus mitokondriumok proteomikai összehasonlítása.

Ennek érdekében célunk volt:

- Tiszta, metabolikusan aktív szinaptikus, és nem-szinaptikus mitokondrium preparátumok előállítása Balb/c egerek agyszövetéből.
- A preparátumok tisztaságának ellenőrzése.
- A szinaptikus és nem-szinaptikus mitokondriumok fehérjekészletének összehasonlítása.
- A kapott fehérjekülönbségek funkcionális csoportosítása.
- A legjelentősebb fehérjeváltozások validálása független módszerekkel.

II. Az A β progresszió hatásának vizsgálata a mitokondriális proteomra és oxidatív metabolizmusra – 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 és B6 egerek mitokondriális proteomjának és oxidatív metabolizmusának összehasonlítása.

Ennek érdekében célunk volt:

- Tiszta, metabolikusan aktív szinaptikus és nem-szinaptikus mitokondrium preparátum előállítása 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 és B6 egerek agyszövetéből.
- 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 és B6 egerek mitokondriális proteomjának összehasonlítása a szinaptikus, illetve nem-szinaptikus mitokondriumok szintjén.
- 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 és B6 egerek mitokondriális oxidatív metabolizmusának összehasonlítása különböző szubsztrátok hatására a szinaptikus, illetve nem-szinaptikus mitokondriumok szintjén.
- A kapott fehérjekülönbségek funkcionális csoportosítása.
- A legjelentősebb fehérjeváltozások validálása független módszerrel.
- A mitokondriális fehérjeváltozások közötti kapcsolatok bioinformatikai elemzése.

Anyagok, módszerek

A szinaptikus (sMito) és nem-szinaptikus mitokondriumok (nsMito) fehérjekészletének összehasonlításához (n=12), elektronmikroszkópos (n=5) és fénymikroszkópos (n=4) vizsgálatokhoz 3 hónapos Balb/c egereket (n=12), míg az A β akkumuláció hatásának proteomikai (n=36), funkcionális (n=30) és fénymikroszkópos (n=12) vizsgálatához 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 és C57BL/6 (B6) kontroll egereket használtunk fel.

A β -amyloid progresszió 3, 6, illetve 9 hónapos APP/PS1 egéragyból történő kimutatása fény-, illetve elektronmikroszkópiával történt.

A szinaptikus és nem-szinaptikus mitokondriumok izolálását már korábban leírt protokollok alapján, módosított *percoll*-gradiens centrifugálással végeztük. A mitokondrium preparátumok tisztaságát elektronmikroszkópiával és fluoreszcencia aktivált sejt analízis és szortolással (FACS) validáltuk.

A proteomikai analízist kétdimenziós differenciál gélelektroforézissel (2D-DIGE) végeztük. A minták jelölésére 2D-DIGE „*Saturation Labeling*” módszert használtuk. A fehérjekülönbségek analízisére *DeCyderTM 2D szoftver 7.0* Differential In-gel Analysis (DIA) és Biological Variance Analysis (BVA) modulokat használtunk. A szignifikáns változást mutató fehérjefoltokban levő fehérjék azonosítására *preparatív 2D gélelektroforézist* végeztünk, összesen 800 μ g fehérje/gél felhasználásával. Az elválasztott fehérjefoltokat *Colloidal Coomassie Blue G-250* (Merck, Darmstadt, Germany) festékekkel tettük láthatóvá. A szignifikánsan megváltozott fehérjék azonosítása tömegspektrometriával (*nanoUHPLC-MS/MS*) történt. A szignifikánsan megváltozott fehérjéket *UniProt* (<http://www.uniprot.org/>) és *GeneOntology* (<http://geneontology.org/>) adatbázisok alapján csoportosítottuk. Az APP/PS1-B6 összehasonlítás során kapott fehérjeváltozásokat az irodalom alapján ismert humán AK-os mintákban leírt változásokkal is összevetettük.

A legjelentősebb fehérjeváltozások validálása *Western blot* technikával (WB) és *immunhisztokémiai* és *immun-elektronmikroszkópiai* vizsgálatokkal történt.

A szignifikáns mitokondriális fehérjeváltozások közti kapcsolatokat *Ariadne Genomics Pathway Studio® 9.0* szoftverrel (ResNet 9.0, 2010Q4, Ariadne Genomics, Inc, Rockville, MD, USA) elemeztük. Az összes APP/PS1 modellben szignifikánsan megváltozott mitokondriális fehérjére elvégeztük a “közös regulátor” és “közös target” analízist.

A mitokondriális *oxigénfogyasztást* Clark-típusú oxigén elektróddal vizsgálatuk *Oxigráf-2K* magas felbontású respirációs rendszerben (Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria). A hidrogén-peroxid szint detektálás *Amplex UltraRed* fluoreszcens festékekkel (ThermoFisher Scientific) történt. A méréseket 3, 6, illetve 9 hónapos B6 és APP/PS1 egér mitokondrium mintákon végeztük (n=6-6). A mitokondrium mintákat glutamáttal és maláttal (5-5 mM) vagy szukcináttal (5mM) energetizáltuk.

Eredmények és következtetések

I. A szinaptikus és nem-szinaptikus mitokondriumok proteomikai összehasonlításának vizsgálatából levonható legfőbb következtetések:

- Munkák során kidolgoztunk egy módosított Percoll gradiens centrifugálási eljárást, amivel egyazon agymintából *metabolikusan aktív sMito és nsMito frakciók* állíthatók elő *90% fölötti tisztasággal*, amit *elektronmikroszkóppal és fluoreszcencia aktivált sejt analízis és szétválogatás (FACS)* módszerekkel is igazoltunk.
- Az azonosított *-2,28 – 3,70-szeres tartományba eső 56 különböző fehérje* változás közül *22 szignifikánsan magasabb és 34 szignifikánsan alacsonyabb* mennyiségű fehérjét azonosítottunk az sMito-okban az nsMito-okhoz képest. Mindezek alapján elmondható, hogy *az sMito-okat specifikus fehérjeösszetétel jellemzi*, továbbá valószínűsíthető, hogy a mitokondriális proteom dinamikája a szinaptikus funkciókban kulcsfontosságú tényező.
- A fehérjék *funkcionális csoportosítása* alapján megállapítottuk, hogy a *szinaptikus transzmisszió*, valamint a *laktát, glutation és nukleotid metabolizmus* folyamataiban résztvevő fehérjék az sMito-okban dúsultak fel. Ezzel szemben a *glükóz, alkohol, lipid és ketontest metabolizmus, szignál transzdukció, mitokondriális morfogenezis, fehérjeszintézis, fehérje degradáció és traszkripció* folyamataiban szerepet játszó fehérjék nsMito-okra voltak jellemzőek. A további funkcionális csoportok mind sMito, mind nsMito-ra jellemző fehérjéket tartalmaztak.
- A *Sod2 és C1qbp* oxidatív stresszben szerepet játszó fehérjekülönbségeket, valamint az *Idh3a és Sucla2* citrát-körben szerepet játszó fehérjekülönbséget *Western blot*tal, illetve utóbbi kettőt *immunhisztokémiával* is igazoltuk. Eredményeink alapján a szinapszis energiaellátását szolgáló citrát-kör jelentősen különbözik a kétféle mitokondrium populációban, továbbá az sMito-ok fokozottabb érzékenységet mutatnak az oxidatív stresszre.
- Az sMito-okban feldúsult energiametabolizmusban szerepet játszó fehérjék elemzése alapján a szinaptikus régiót alkotó idegsejtvégződések és az azokhoz szorosan kapcsolódó gliavégtalpak között kialakuló *glutamin-glutamát ciklus* alapvető fontosságú lehet az sMito-ok energiatermelését biztosító szubsztrátok ellátásában.
- *Az sMito* egyedi fehérjeösszetétele az alapkutatáson felül *terápiás szempontból is jelentős lehet*, hiszen specifikus jelölésük a bennük nagy mennyiségben megtalálható fehérjék révén (mint a *C1qbp*) lehetséges, ami az sMito-okra irányuló célzott gyógyszerfejlesztésben nagy jelentőséggel bírhat.

II. Az A β progresszió mitokondriális proteomra és oxidatív metabolizmusra gyakorolt hatásának vizsgálatából levonható legfőbb eredmények és következtetések:

- A proteomikai analízis során **42 különböző -1,41 – +1,80-szoros tartományba eső szinaptikus mitokondriális fehérjeváltozást**, valamint **43 különböző -2,29 – +1,52-szeres tartományba eső nem-szinaptikus mitokondriális fehérjeváltozást** azonosítottunk, melyek az APP túltermelés és A β felgyülemelés mitokondriális folyamatokra gyakorolt hatását tükrözik. Vizsgálataink alapján elmondható, hogy **az APP túltermelés és az A β felhalmozódás eltérő és korfüggő hatást gyakorol** az sMito-kban és a sejtestekben lokalizált nsMito-kban APP/PS1 transzgenikus egérmodellben.
- Mindkét mitokondrium populációban a viselkedési elváltozások és amyloid plakkok megjelenése előtti, az eddigi adatokkal összevetve **az eddig ismert legkorábbi fehérjeváltozásokat** írtunk le a **3 hónapos APP/PS1 egerekben, amikor a hidrogén-peroxid képződésben nem tapasztaltunk változást**. Ez a jelenség a fehérjeváltozások funkcionális kompenzálódásának eredménye lehet. Ezzel szemben a **6 hónapos APP/PS1 egerekben az sMito-okat fokozottabb mértékben érintő emelkedett hidrogén-peroxid termelést** detektáltunk, melynek mértéke **9 hónapos korra kevésbé volt jelentős**.
- A fehérjék **funkcionális csoportosítása** alapján megállapítottuk, hogy a fehérjék többsége az **energiametabolizmus, oxidatív stressz és apoptózis** folyamataihoz kapcsolódik.
- A **Western blottal** is igazolt **Htra2 és Ethe1** apoptotikus fehérjék szintje a kor előrehaladtával jellegzetes dinamikát mutat ($\downarrow\uparrow\downarrow$) az APP/PS1 egerek **sMito-ában**, ugyanez a jelenség figyelhető meg az ismeretlen funkciójú **ESI** fehérjénél is az **nsMito-okban**. Mindezek alapján felmerül, hogy az említett fehérjék alkalmasak lehetnek az **A β progresszió okozta mitokondriális fehérjehálózat változás különböző fázisainak indexálására**.
- A bioinformatikai vizsgálatok során végzett **közös célpont és regulátor analízis** alapján megállapítottuk, hogy a **Tnf- α** fontos szereppel bír az A β hatására megváltozott szintű mitokondriális fehérjék szabályozásában. A leírt proteomikai változások és bioinformatikai elemzések felvetik a Htra2, Ethe1 és Tnf- α korai, non-invazív vizsgálatának fontosságát humán perifériás mintákban (pl. plazma), ami lehetővé teheti bizonyos korai biomarkerek azonosítását, melyek segíthetnek az AK-ra hajlamosabb rizikócsoportok kijelölésére.
- A **Tnf- α** indukált **külső**, valamint az A β hatására jelentős változást mutató **Htra2, Ethe1, Pebp1 és Vdac1** által befolyásolt **mitokondriális apoptotikus útvonalak kapcsolatai** felvetik az A β hatásának jelentőségét az **NF κ B szignalizáció**, illetve a **kaspáz-kaskád** útvonalakra.

- Adataink korábbi, humán AK-os *post mortem* agyminták vizsgálatából származó proteomikai eredményeket is alátámasztanak amellett, hogy korábban le nem írt fehérjeváltozásokat is tartalmaznak.
- Eredményeink tehát egy *új kutatási irányt* nyitnak az *Aβ hatására bekövetkező korai mitokondriális elváltozások feltárásában*, ami az AK tünetmentes, korai fázisának megértésében jelentős előrelépés lehet. Adataink felvetik a *3 hónaposnál fiatalabb állatok mitokondriális fehérjeváltozásának lehetőségét*, melyet különböző AK-os állatmodellek összevetésével tervezünk vizsgálni a jövőben.

A tézisek alapjául szolgáló közlemények

- 1.) **Völgyi K**, Gulyássy P, Hádén K, Kis V, Badics K, Kékesi KA, Simor A, Györffy B, Tóth EA, Lubec G, Juhász G, Dobolyi A. „Synaptic mitochondria: A brain mitochondria cluster with a specific proteome.” *J Proteomics*. 2015 Apr 29;120:142-57. doi: 10.1016/j.jprot.2015.03.005. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25782751
- 2.) **Völgyi K**; Hádén K; Kis V; Gulyássy P; Badics K; Györffy B A; Simor A; Szabó Z; Janáky T; Drahos L; Tretter L; Dobolyi Á; Penke B; Juhász G; Kékesi AK „Mitochondrial proteome and oxidative metabolism changes correlating with amyloid-β accumulation” Manuscript number: NBD-15-348 Kézirat elbírálás alatt
- 3.) **Völgyi K**; Juhász G; Kovács Zs; Penke B „Dysfunction of Endoplasmic Reticulum (ER) and Mitochondria (MT) in Alzheimer’s Disease: the Role of the ER-MT cross-talk” *Current Alzheimer Research*. in press 2015
- 4.) Orbán G, **Völgyi K**, Juhász G, Penke B, Kékesi KA, Kardos J, Czurkó A. „Different electrophysiological actions of 24- and 72-hour aggregated amyloid-beta oligomers on hippocampal field population spike in both anesthetized and awake rats.” *Brain Res*. 2010 Oct 1;1354:227-35. doi: 10.1016/j.brainres.2010.07.061. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20659435

Egyéb közlemények

- 1.) Györffy B, Kovács Z, Gulyássy P, Simor A, **Völgyi K**, Orbán G, Baracska P, Szabó Z, Janáky T, Dobolyi A, Juhász G, Czurkó A, Kékesi KA. „Brain protein expression changes in WAG/Rij rats, a genetic rat model of absence epilepsy after peripheral lipopolysaccharide treatment.” *Brain Behav Immun*. 2014 Jan;35:86-95. doi: 10.1016/j.bbi.2013.09.001. Epub 2013 Sep 8. PMID: 24021561

Nemzetközi konferencia absztraktok

- 1.) **Völgyi K**, Orbán G, Juhász G, and Kardos J. “Contrary effect of different Ab(1-42) aggregates on the excitability of pyramidal cells in the rat hippocampus *in vivo*” 9th International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases (AD/PD 2009, Prague, Czech Republic)
- 2.) **Völgyi K**, Kellermayer B, Hádén K, Gulyássy P, Kis V, Tóth A. E., Simor A., Kékesi K., Penke B., Juhász G. “The Early Effect of β-amyloid on Synaptic and Extrasynaptic Mitochondria Proteome and Membrane Potential in APP/PS1 Mice Brain” 11th International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases (AD/PD 2013, Florence, Italy)
- 3.) **Völgyi K**, Hádén K., Gulyássy P., Simor A., Györffy B., Kékesi K. A., Kis V., Tóth E. A., Szabó Z., Janáky T., Penke B., Drahos L., Tretter L., Dobolyi A., Juhász G. “The β-amyloid progression effect on the proteome and function of the synaptic and non-synaptic mitochondria in APP/PS1 mice brain” 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, July 5-9, 2014)

- 4.) **Völgyi K.**; Háden K.; Kis V.; Gulyássy P.; Badics K.; B. A. Györffy; A. Simor; Z. Szabó; T. Janáky; L. Drahos; L. Tretter; Á. Dobolyi; B. Penke; Kékesi A. K., G. Juhász “Synaptic and non-synaptic mitochondrial proteome and function reflects the progress of beta-amyloid expression in APP/PS1 model of Alzheimer’s disease” 12th International Conference on Alzheimer’s & Parkinson’s Diseases (AD/PD 2015 March 18-22, Nice, France)
- 5.) Simor A., Gulyássy P., **Völgyi K.**, Markussen C., Hunyadi-Gulyás É., Darula Zs., Medzihradszky K., Czurkó A., Juhász G., Kékesi A. K. “The proteomic effects of sleep deprivation” IBRO International Workshop 2010
- 6.) Simor A., Gulyássy P., **Völgyi K.**, Markussen C., Hunyadi-Gulyás É., Darula Zs., Medzihradszky K., Czurkó A., Juhász G., Kékesi A. K. “The proteomic effects of sleep deprivation” 7th FENS Forum of European Neuroscience (Amsterdam, July 3-7, 2010)
- 7.) Kellermayer B., **Völgyi K.**, Gellén B., Kis V., Gulyássy P., Simor A., Kékesi A. K., Juhász G. “BDNF-induced changes in the proteome of synaptosomes and gliosomes” 11th International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases (AD/PD 2013, Florence, Italy)
- 8.) Gellén B., Gulyássy P., **Völgyi K.**, Györffy B., Simor A., Czurkó A., Hernádi I., Juhász G., Kékesi A. K. “Proteomic investigation of the amygdala in the Clomipramine model of depression” IBRO (2014. Január 16 - 17 Debrecen)
- 9.) Kékesi A. K., Simor A., Györffy B., Gulyássy P., **Völgyi K.**, Czurkó A., Dobolyi A., Szabó Z., Janáky T., Juhász G. “Sleep deprivation and recovery sleep reshape the synaptic proteome” 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, July 5-9, 2014)
- 10.) Györffy B., Kovács Z., Gulyássy P., Simor A., **Völgyi K.**, Orbán G., Baracska P., Szabó Z., Janáky T., Dobolyi Á., Juhász G., Czurkó A., Kékesi A. K. “Brain protein expression changes in WAG/RIJ rats, a genetic rat model of absence epilepsy after peripheral lipopolysaccharide treatment” 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, July 5-9, 2014)
- 11.) Gellén B., Gulyássy P., **Völgyi K.**, Györffy B., Simor A., Czurkó A., Hernádi I., Dobolyi Á., Juhász G., Kékesi A. K. “Proteomic investigation of the amygdala and prefrontal cortex in the clomipramine model of depression” 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, July 5-9, 2014)
- 12.) Badics K., **Völgyi K.**, Gulyássy P., Kis V., Puska G., Szigeti K., Kékesi A. K., Juhász G. “The beta-amyloid early effect on the proteome of the mitochondria-associated ER membrane (MAM) in APP/PS1 mice brain” 12th International Conference on Alzheimer’s & Parkinson’s Diseases (AD/PD 2015 March 18-22, Nice, France)

Hazai konferencia absztraktok

- 1.) **Völgyi K.**, Orbán G., Kardos J., Penke B., Juhász G. “Inhibitory or excitatory effects of Aβ oligomers are dependent on degree of oligomerization” A Magyar Idegtudományi Társaság XII. Konferenciája 2009. Január 22-24.
- 2.) **Völgyi K.**, Kellermayer B., Háden K., Gulyássy P., Kis V., Tóth E. A., Simor A., Kékesi A. K., Penke B., Juhász G. “The Early Effect of β-amyloid on the Proteome of Synaptic Mitochondria in APP/PS1 Mice Brain” A Magyar Idegtudományi Társaság XIV. Konferenciája (2013. január 17-19., Budapest)
- 3.) Kellermayer B., Gulyássy P., Simor A., Kis V., Tóth E. A., E., Kékesi A. K., Penke B., Juhász G., **Völgyi K.** “Brain Protein differences between synaptic and extrasynaptic mitochondria: possible functional consequences” A Magyar Idegtudományi Társaság XIV. Konferenciája (2013. január 17-19., Budapest)
- 4.) **Völgyi K.**, Gulyássy P., Badics K., Háden K., Kis V., Kékesi A. K., Simor A., Györffy B., Tóth E. A., Gert L., Juhász G. “Synaptic mitochondria: a brain mitochondria cluster with a specific proteome” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)

- 5.) **Völgyi K.**, Udvari E., Hunyadi-Gulyás É., Medzihradzky K., Juhász G., Kékesi A. K., Dobolyi Á. „Proteomic analysis of the medial prefrontal cortex and the hypothalamic preoptic area in mother rats” Molekuláris Élettudományi Konferencia (2015, Eger)
- 6.) Györfly B., Madarasi D., Gulyássy P., Kis V., **Völgyi K.**, Badics K., Forgács É., Gert L., Dobolyi Á., Juhász G., Kékesi A. K. „Prenatal immune activation induced alterations in the synaptic proteome of adolescent rats” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)
- 7.) Gellén B., **Völgyi K.**, Györfly B., Janáky T., Szabó Z., Czurkó A., Hernádi I., Juhász G., Dobolyi Á., Kékesi A. K. „Proteomic investigation of the prefrontal cortex in the clomipramine model of depression” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)
- 8.) Udvari E., **Völgyi K.**, Györfly B., Gulyássy P., Kis V., Kékesi A. K., Gert L., Juhász G., Dobolyi Á. „Synaptic protein changes in the maternal hypothalamus” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)
- 9.) Györfly B., Kun J., Tóth E. A., Kis V., Matkó J., **Völgyi K.**, Csincsi Á., Józsi M., Kékesi A. K., Juhász G., Kardos J. „Complement protein label at the synaptic region: Is there a chance to separate labeled synapses?” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)
- 10.) Györfly B., Madarasi D., Gulyássy P., Kis V., **Völgyi K.**, Badics K., Forgács É., Gert L., Dobolyi Á., Juhász G., Kékesi A. K. „Prenatal immune activation induced alterations in the synaptic proteome of adolescent rats” A Magyar Idegtudományi Társaság XV. Konferenciája (2015. január 22-23., Budapest)
- 11.) Udvari E., **Völgyi K.**, Szabó É. R., Gulyássy P., Kis V., Kékesi A. K., Gert L., Juhász G., Dobolyi Á. „Complement component Iq-binding protein is present in some nerve terminals and involved in maternal adaptations of the hypothalamus” Molekuláris Élettudományi Konferencia (2015, Eger)

Tudományos előadások

- 1.) **Völgyi K.**, “A szinaptikus és nem szinaptikus mitokondriumok proteomikai elemzése amiloid overexpresszálo egerekben.” OMICS napok 2.0 (Budapest, 2014. április 24-25.)