

Formulár ZK - Závěrečná karta projektu

Riešiteľ: RNDr. Karol Ondriaš, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: 51-027404
Názov projektu: Signalizačné a transportné funkcie biologických membrán za normálnych a patologických podmienok	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
	Katedra biofyziky a chemickej fyziky FMFI UK v Bratislave
	Farmaceutická fakulta UK v Bratislave
	Ústav lekárskej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine
	Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave
	Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK v Bratislave
	Ústav pre výskum srdca
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované):	Adameová A., Ravingerová T., Švec P., Fáberová V., Kuželová M. The myocardial infarct size-limiting and antiarrhythmic effects of acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase inhibitor VULM 1457 protect the hearts of diabetic-hypercholesterolaemic rats against ischaemia/reperfusion injury both in vitro and in vivo. In <i>European Journal of Pharmacology</i> . ISSN 0014-2999, 2007, vol. 576, s. 114-121. (2.522 – IF2006).
Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Kurejová M., Pavlovičová M., Eschbach M., Lacinová E., Klugbauer N. (2007) The effect of positively charged residues in individual S4 segments of the Ca _v 3.1 T-type calcium channel on gating. <i>Pflüg. Archive</i> 455: 527-539. IF 3.564
	Malekova L., Kominkova V., Ferko M., Stefanik P., Krizanova O., Ziegelhöffer A., Szewczyk A., Ondrias K. Bongkreic acid and atractyloside inhibits chloride channels from mitochondrial membranes of rat heart. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1767 (2007) 31-44
	Malekova L., Tomaskova J., Novakova M., Stefanik P., Kopacek J., Lakatos B., Pastorekova S., Krizanova O., Breier A., Ondrias K. Inhibitory effect of DIDS, NPPB, and phloretin on intracellular chloride channels. <i>Pflugers Arch.</i> 455 (2007) 349-57.
	Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. <i>J Pineal Res</i> 2007; 42: 319-322. IF 5,1
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Získali sa nové vedomosti o mechanizmoch transportu látok a signálov cez biologické membrány, a to najmä v súvislosti s rozvojom a etiológiou najčastejších civilizačných ochorení (srdcovo-cievne a nádorové ochorenia) a možnosťou hľadania nových diagnostických a terapeutických postupov.

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

Podpis riešiteľa:

Dátum: 30. 1. 2008

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: 51-027404

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

V rámci riešenia projektu boli zistené nasledovné poznatky, ktoré úplne naplnili ciele projektu:

- Amfifilné zlúčeniny a cholesterol ovplyvňujú fosfohydrolázovú aktivitu Ca-pumpy zo sarkoplazmatického retikula lokalizovanej vo fluidných dvojvrstvách v dôsledku ich účinku na hrúbku a deformáciu dvojvrstiev, nie ale zmenami ich fluidity.
- Kaskáda extracelulárnym signálom regulovaných proteínkináz má úlohu v procesoch adaptácie srdca na akútny stres (ischémia), ako aj v procesoch adaptácie myokardu na chronickú patologickú situáciu (doxorubicínová kardiomyopatia, NO deficiencia).
- Určila sa antioxidačná schopnosť krvnej plazmy a vyhodnotil sa podiel glykovaných proteínov na vzniku oxidačného stresu mechanizmom redukcie iónov Cu(II) a Fe(III).
- Funkčné zmeny transportných proteínov a enzýmov sarkoplazmatického retikula a mitochondrií srdca korelujú s poklesom aktivity antioxidačných obranných mechanizmov a s nárastom oxidačne poškodených proteínov.
- Prispelo sa k poznaniu modulácie IP3 receptorov v srdci a mozgu potkana. Jednotlivé typy IP3 receptorov sa menia rozdielne v závislosti od rôznych fyziologických a patofyziologických stimulov a mechanizmus modulácie už na úrovni génovej expresie je rozdielny.
- S4 segmenty všetkých štyroch domén $\text{Ca}_v3.1$ vápnikového kanála sa podieľajú na inaktivačnom vráťovaní počas membránovej depolarizácie.
- Preštudoval sa vplyv farmakologicky aktívnych látok na mitochondriálne a intracelulárne chloridové kanály, kde sa zistila korelácia inhibičného účinku látok na apoptózu buniek s ich inhibičným účinkom na intracelulárne chloridové kanály.
- Aktivácia kaskády PI3K/Akt sa podieľa na kardioprotektívnom účinku ischemického preconditioningu z hľadiska limitácie infarktového ložiska, ale nie je potrebná pre ochranu voči arytmiám v adaptovanom normálnom ani v diabetickom myokarde.
- Pri procese regulácie expresie P-gp hrajú úlohu jadrové receptory pre kyselinu retinovú.
- Bola experimentálne ukázaná úloha membránovej fluidity a transmembránového potenciálu v procese funkčnej adaptácie srdcových mitochondrií na akútny a chronický diabetes.
- Inhibitory aldosterónu, L-arginín a niektoré antioxidanty majú výrazné protektívne účinky.
- Patofyziologické zaťaženie organizmu potkanov v experimentálnom diabete, ako aj počas hypertenzie bolo sprevádzané výrazným zhoršením funkčnosti $\text{Na}_2\text{K-ATPázy}$ v obličkách, ako aj v srdci.

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

- The modulation of phosphohydrolase activity of sarcoplasmic reticulum Ca-pump (SERCA) located in fluid bilayers by amphiphilic compounds and cholesterol is caused by their effects on bilayer thickness and bilayer deformation but not by changes in bilayer fluidity.
- Cascade of extracellular signal regulated protein kinases plays a role in the heart adaptation to both acute (ischemia) and chronic (doxorubicin cardiomyopathy, NO deficiency) stress.
- Cyto- and genotoxicity of PAG and RAG as inhibitors of oxidative stress and processes of advanced glycation was evaluated. By new method was determined an antioxidant potential of blood plasma and proportion of glycated proteins on origin of oxidative stress by mechanism of Cu(II) and Fe(III) reduction.
- Scientific aims focused on the role of oxidative stress in the aging process were fulfilled. We showed that functional changes of transport proteins and enzymes of cardiac sarcoplasmic reticulum and mitochondria are in good correlation with loss in activity of antioxidant defense and accumulation in oxidatively damaged proteins.
- During participation on APVV project was significantly contributed to the knowledge about modulation of IP3 receptors in the heart and cerebellum of rat. We have shown that individual types of IP3 receptors are changed differently depending on various physiological and pathophysiological stimuli with different mechanism of modulation even at the level of gene expression.
- The S4 segments in all four domains of the $\text{Ca}_v3.1$ calcium channels contribute to voltage sensing during channel inactivation while only the S4 segments in domains I, II and III play such role in channel activation. S4 in domain II has major role in channel deactivation.
- We observed that biologically active drugs bongkreikic acid, atractyloside, DIDS, NPPB and phloretin inhibited intracellular chloride channels derived from rat heart.
- Activation of PI3K/Akt pathway is involved in infarct size limiting effect of ischemic preconditioning, but is not required for antiarrhythmic protection in both, preconditioned normal heart and in the similarly protected diabetic myocardium.
- We bring evidence that in regulation of P-gp expression play role nuclear receptors for retinoic acid.
- For biostimulation of erythrocytes a Nd:YAG laser (532nm, 9.5 – 63.3 J.cm⁻²) was used. Illuminated erythrocyte membranes from healthy volunteers exhibited a significantly increased $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ activity when compared to non-illuminated samples. However, $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ activity of the erythrocytes from diabetic patients was not significantly influenced by the laser light.

Podpis riešiteľa: