

## Formulár ZK - Záverečná karta projektu

<b>Riešiteľ:</b> RNDr. Ivan Zahradník, CSc.	<b>Evidenčné číslo projektu:</b> : 51-031104
<b>Názov projektu:</b> Mechanizmus väzby excitácie s kontrakciou v normálnom a zlyhávajúcom myokarde cicavcov	

<b>Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:</b>	Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, Bratislava
	Katedra fyzikálnej chémie PriF UK, Bratislava
<b>Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):</b>	Davis Heart and Lung Research Institute, Ohio State University, Columbus, OH, USA
	U-769 INSERM, University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Châtenay-Malabry, France
	Cardiovascular Center, OLV Hospital, Aalst, Belgium

<b>Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:</b>	žiadne
<b>Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované):</b>	<p>ZAHRADNÍK I, MINAROVIC I, ZAHRADNIKOVA A. Inhibition of the cardiac L-type calcium channel current by antidepressant drugs. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 324 (3): <i>in press</i>, doi:10.1124/jpet.107.132456</p> <p>ZAHRADNIKOVA A jr, POLAKOVA E, ZAHRADNIK I, ZAHRADNIKOVA A. Kinetics of calcium spikes in rat cardiac myocytes. <i>J Physiol.</i> Vol. 578, no. 3 (2007), p. 677-691.</p> <p>VALENT I, ZAHRADNIKOVA A, PAVELKOVA J, ZAHRADNIK I. Spatial and temporal <math>Ca^{2+}</math>, <math>Mg^{2+}</math>, and <math>ATP^{2-}</math> dynamics in cardiac dyads during calcium release. <i>Biochim Biophys Acta.</i> Vol.1768, no. 1 (2007), p. 155-166.</p> <p>NOVÁK, P., ZAHRADNÍK, I. Q-Method for high-resolution, whole-cell patch-clamp impedance measurements using square wave stimulation. <i>Ann Biomed Eng.</i> Vol. 34, no. 7 (2006), p. 1201-1212.</p> <p>ZAHRADNÍK, I., – GYÖRKE, S. – ZAHRADNÍKOVÁ, A.: Calcium activation of ryanodine receptor channels – reconciling RyR gating models with tetrameric channel structure. In <i>Journal of General Physiology</i> Vol 126, no. 5 (2005), p. 515–527</p>
<i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	
<b>V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:</b>	

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

31.1. 2008

**Podpis riešiteľa:** .....

**Dátum:** .....

# Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: 51-031104

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

Poznanie molekulárnych mechanizmov vápnikovej signalizácie pri väzbe excitácie s kontrakciou srdcových svalových buniek si vyžiadalo vývoj nových prístupov umožňujúcich ich štúdium *in situ*. Metodický rozvoj bol z veľkej časti originálny a vyústil do 3 metodických publikácií a vytvorenia 3 softvérových riešení, ktoré sú voľne prístupne širšej odbornej verejnosti. Hlavné vedecké výsledky riešenia projektu boli zatiaľ publikované v 10 prácach *in extenso* a zahŕňajú všetky zložky podieľajúce sa na väzbe excitácie s kontrakciou. Vyriešili sme mechanizmus aktivácie srdcových RyR kanálov a vytvorili vrátkovací model RyR s kompetíciou iónov vápnika a horčika determinujúcich pravdepodobnosť otvorenia RyR kanálov. Objasnili sme mechanizmus interakcie kardiotoxických látok, farmák, s receptorovou štruktúrou DHPR kanálov s dopadom na spoľahlivosť väzby excitácie s kontrakciou. Vyriešili sme reakčno-difúzny problém vápnikovej signalizácie v tubuloretikulárnom spojení srdcových myocytov v troch rozmeroch. Ukázali sme, že koncentrácia vápnika v diadickej štrbine počas aktivácie uvoľnenia vápnika je nehomogénna a je určujúcim prvkom uvoľňovania vápnika. Podali sme prvý mechanistický opis vzniku a časového priebehu lokálnych vápnikových signálov v srdcových myocytoch. Opis zahŕňa stochastické vrátkovanie DHPR a RyR kanálov a ich aktiváciu membránovým napätím a vápnikovými iónmi. Odhalili sme distribúciu a variabilitu vápnikových signálov pri excitácii myocytov a ich zmeny po experimentálnom infarkte myokardu. Objasnili sme molekulárny mechanizmus gradácie intenzity kontrakcie myocytov riadeným uvoľňovaním vápnika a mechanizmus riadenia gradácie na úrovni DHPR a RyR kanálov. Vytvorili sme koncepciu architektúry svalových buniek, definovali sme jej merateľné atribúty a využili ich pri kvantifikácii ultraštruktúry srdcových myocytov. Charakterizovali sme organelovú štruktúru myocytov a kvantitatívne sme analyzovali jej determinanty. Vytvorili sme originálny softvérový systém na tvorbu geometrických modelov svalových buniek, ktoré môžu slúžiť na verifikáciu štrukturálnych hypotéz ohľadne bunkovej architektúry a na priestorové testovanie experimentov.

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

Understanding of molecular mechanisms of calcium signalling during excitation-contraction coupling in cardiac muscle cells required development of new approaches for their study *in situ*. Methodological progress was by a large part original and ended up in 3 methodological publications and 3 software solutions that are freely available to general public. The main scientific results were published till now in 10 *in extenso* papers and include all components participating in excitation-contraction coupling. We have solved the mechanism of activation of cardiac RyR channels and created the gating model of RyR involving calcium-magnesium competition that determines the probability of RyR channel opening. We have elucidated mechanism of interaction of cardiotoxic compounds, drugs, with the receptor structure of DHPR channels with consequences on reliability of excitation-contraction coupling. We have solved the reaction-diffusion problem of calcium signalling in the tubulo-reticular junction in cardiac myocytes in three dimensions. We have shown that concentration of calcium ions in the dyadic junction during activation of calcium release is not homogenous and represents a crucial point of calcium release. We have provided the first mechanistic description of the origin and the time course of calcium signals in cardiac myocytes. Its description involves stochastic gating of DHPR and RyR channels and their activation by membrane voltage and calcium ions. We have disclosed distribution and variability of calcium signals upon excitation of myocytes and their changes after experimental myocardial infarction. We have elucidated the molecular mechanism of gradation of contractile intensity by controlled release of calcium and the controlling mechanism at the level of DHPRs and RyRs. We have developed the concept of architecture of muscle cells, defined its measurable attributes and employed them for quantification of the ultrastructure of cardiac myocytes. We have characterized the organellar structure of myocytes and analyzed its determinants. We have created an original software system for generation of geometrical models of muscle cells that may serve for verification of structural hypotheses involving cell architecture as well as for spatial verification of experiments.

Podpis riešiteľa: .....